

**Einfluß von Chlor-Substitution bei plasmodiziden
6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin-Verbindungen und von
5.8-Dimethoxy-Substitution
bei plasmodiziden 4-Amino- sowie bei trypanoziden
4.6-Diamino-chinolin-Verbindungen**

von

Heinrich Barnickel

aus

Wilhelmsthal/Oberfranken

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Einfluß von Chlor-Substitution bei plasmodiziden
6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin-Verbindungen und von
5.8-Dimethoxy-Substitution
bei plasmodiziden 4-Amino- sowie bei trypanoziden
4.6-Diamino-chinolin-Verbindungen**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt
von
Heinrich Barnickel
aus
Wilhelmsthal/Oberfranken

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung : 24. Juli 1968.

Dekan : Universitätsprofessor Dr. W. H a u p t

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom August 1964 bis
Dezember 1967 im Institut für Angewandte Chemie der Universität
Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n,
danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein
stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wert-
volle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil

A) <u>Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolin- Verbindungen</u>	3
1) Arzneimittel gegen Malaria	4
2) Schönhöfer-Hypothese für Chinolin- und Acridin- Verbindungen	6
3) Einfluß von Substituenten im Chinolin-Ringsystem auf die Wirksamkeit bei Malaria	9
4) Einfluß der 5, 8-Dimethoxy-Substitution auf trypanozide 4, 6-Diamino-chinolin-Verbindungen	18
5) Prüfung auf schistozide Wirksamkeit	20
B) <u>Chemischer Teil</u>	21
1) 3- und 4-substituierte 2, 5-Dimethoxy-aniline	21
2) Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline	23
3) Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline	29
4) Basisch alkylierte 4-Amino-chinoline	31
5) 4, 6-Diamino-chinoline	34
6) Chinaldyl-stilben-Verbindungen	36

<u>Experimenteller Teil</u>	39
-----------------------------	----

1) <u>Ausgangsmaterialien</u>	
1, 4-Dimethoxy-benzol	42
2, 5-Dimethoxy-nitrobenzol (I)	42
2, 5-Dimethoxy-anilin (II)	43

2, 5-Dimethoxy-acetanilid	44
4-Nitro-2, 5-dimethoxy-acetanilid (III)	44
4-Acetamino-2, 5-dimethoxy-anilin (IV)	45
4-Nitro-2, 5-dimethoxy-anilin (V)	45
4-Chlor-2, 5-dimethoxy-nitrobenzol	45
4-Chlor-2, 5-dimethoxy-anilin (VI)	46
3, 5-Dinitro-4-acetoxy-phenol	47
2, 6-Dinitro-hydrochinon	47
2, 6-Dinitro-1, 4-dimethoxy-benzol (VII)	48
3-Nitro-2, 5-dimethoxy-anilin (VIII)	49
3-Chlor-2, 5-dimethoxy-nitrobenzol (IX)	50
3-Chlor-2, 5-dimethoxy-anilin-hydrochlorid (X)	51
2-Methylen-butanal-(1)	52
2-Methyl-buten-(2)-al-(1)	52
5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI)	53
4-Acetamino-benzaldehyd	53

2) Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline

6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIa)	
a) aus III	55
b) aus V	56
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa)	
a) durch katalytische Hydrierung von XIIa	56
b) durch Reduktion von XIIa mit Hydrazin	57
c) durch katalytische Hydrierung von XVIII	58
6-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIVa)	59
Alkylierungsversuch von XIVa	59
6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin -(XVa)	60
6-Nitro-5, 8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIb)	61
6-Amino-5, 8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIIb)	62

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-3- äthyl-chinolin (XVb)	
a) Reduktion in Diglyme	63
b) Reduktion in wäßrigem Alkohol	64
6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2, 3-dimethyl-chinolin (XIIc)	65
6-Amino-5, 8-dimethoxy-2, 3-dimethyl-chinolin (XIIc)	66
3-(2', 5'-Dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester	67
4-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVI)	67
4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVII)	68
4-Chlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII)	69
4-Chlor-6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIX)	70
4-Chlor-6-acetamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXI)	
a) aus XIX	71
b) aus XX	71
3-(4'-Acetamino-2', 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester	72
6-Acetamino-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX) ..	72
4-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8- dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXII)	73
Katalytische Hydrierung von XXII	74
4, 5, 8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII)	75
6-Nitro-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIV)	75
6-Amino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV)	76
6-Acetamino-4, 5, 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI)	
a) aus XXV	77
b) aus XX	78
6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-4, 5, 8-trimethoxy- 2-methyl-chinolin (XXVII)	
a) Kondensation ohne Lösungsmittel	79
b) Kondensation und Reduktion in Diglyme	80
7-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin	81
7-Chlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII)	82
Katalytische Hydrierung von XXVIII	83
7-Chlor-6-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIX)	84

7-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXX)	85
Katalytische Hydrierung von XXX	86

3) Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline

7-Nitro-5, 8-dimethoxy-chinolin (XXXIa)	87
7-Amino-5, 8-dimethoxy-chinolin (XXXIIa)	88
7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-chinolin (XXXIIIa)	89
7-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIb)	90
7-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIb)	91
7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIIb)	91

4) Basisch alkylierte 4-Amino-chinoline

4-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIV)	
a) aus XVII	93
b) aus XXIII	94
6-Nitro-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXV)	94
6-Amino-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVI)	
a) aus XXV	95
b) aus XIX	96
3-(4'-Chlor-2', 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester	97
6-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIa) ..	97
4, 6-Dichlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIa)	98
6-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIXa)	99
Katalytische Hydrierung von XXXIXa	100

3-(3'-Chlor-2', 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester	100
7-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIb) ..	101
4, 7-Dichlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIb)	102
7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIXb)	103
Katalytische Hydrierung von XXXIXb	104
2-(3'-Chlor-2', 5'-dimethoxy)-anilino-äthylen-1, 2-dicarbonensäure-diäthylester	104
7-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolincarbonensäure-(2)-äthylester (XL)	105
7-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolincarbonensäure-(2) (XLI)	106
7-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolin (XLII)	107
4, 7-Dichlor-5, 8-dimethoxy-chinolin (XLIII)	107
7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-chinolin (XLIV)	108

5) 4, 6-Diamino-chinoline

3-(4'-Acetamino)-anilino-crotonsäure-äthylester	109
6-Acetamino-4-hydroxy-2-methyl-chinolin	110
6-Acetamino-4-methoxy-2-methyl-chinolin	110
4-Amino-6-acetamino-2-methyl-chinolin	111
4, 6-Diamino-2-methyl-chinolin	111
4, 4'-Diamino-2, 2'-dimethyl-6, 6'-dichinolyl-harnstoff	112
4-Amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLV)	113
4-Acetamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVI)	113
4-Amino-6-acetamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVII) .	114
4, 6-Diamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII)	115
4, 4'-Diamino-5, 8, 5', 8'-tetramethoxy-2, 2'-dimethyl-6, 6'-dichinolyl-harnstoff (IL)	116
4-Amino-6-(2'-amino-6'-methyl-pyrimidinyl-4')-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolinium-chlorid-N ¹ -methochlorid (L) ...	117
6-Chlor-4-amino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LI)	118

6) Chinaldyl-stilben-Verbindungen

6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (LII)	119
6-(4'-Amino)-benzoylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl- chinolin (LIII)	120
6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5, 8-dimethoxy-chinaldyl- 4''-acetamino-stilben (LIV)	121
6-(4'-Amino)-benzoylamino-5, 8-dimethoxy-chinaldyl- 4''-acetamino-stilben (LV)	122

Literaturverzeichnis	123
----------------------------	-----

Lebenslauf

Zusammenfassung

Das aus 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin erhältliche 3-Chlor-2,5-dimethoxy-anilin ergab mit Crotonaldehyd beim Ringschluß nach Doebner - Miller 7-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin. Dessen Nitrierungsprodukt wurde zu 7-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin reduziert. Durch Nitrierung von 4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin und Reduktion des Nitrierungsproduktes gelangte man zu 4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin. Mit 5-Diäthylamino-pentan-2-on-(2)-diäthylketal ließ sich 7- oder 4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin zur entsprechenden Schiff'schen Base kondensieren und diese sich mit Natriumborhydrid zum basisch alkylierten 7- oder 4-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin reduzieren.

Aus 4- oder 3-Chlor-2,5-dimethoxy-anilin stellte man mit Acetessigester beim Ringschluß nach Conrad-Limpach 6- oder 7-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin dar, mit Oxalessigester nach anschließender Verseifung und Decarboxylierung aus 3-Chlor-2,5-dimethoxy-anilin 7-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin. Solche, durch zwei Methoxygruppen substituierte 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinoline ließen sich beim Behandeln mit Phosphoroxychlorid leicht in die 4-Chlor-5,8-dimethoxy-chinoline überführen. Durch Kondensation mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan konnten daraus basisch alkylierte 4-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline erhalten werden.

Bei der Methylierung von 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin mit Dimethylsulfat entstand das 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin, das mit Acetylnitrat zum 6-Nitro-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin nitriert werden konnte. Eine glatt verlaufende katalytische Hydrierung lieferte daraus das 6-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-

chinolin, in welchem mit Ammoniumchlorid in Alkohol die 4-Methoxygruppe durch eine Aminogruppe ersetzt wurde. Das auf diese Weise erhaltene 4,6-Diamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin wurde mit Phosgen zum 4,4'-Diamino-5,8,5',8'-tetramethoxy-2,2'-dimethyl-6,6'-dichinolyl-harnstoff und mit 4-Chlor-2-amino-6-methyl-N-methyl-pyrimidinumjodid zum 4-Amino-6-(2'-amino-6'-methyl-pyrimidinyl-4')-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinoliniumchlorid-N'-methochlorid umgesetzt.

THEORETISCHER TEIL

A) Konstitution und Wirksamkeit bei plasmodiziden Chinolin- Verbindungen

Die Erreger der menschlichen Malaria, die von Mücken aus der Gattung Anopheles übertragen wird, sind Plasmodien, deren Entwicklung zwei Zyklen durchläuft, einen geschlechtlichen in der Mücke und einen ungeschlechtlichen im Menschen. Bei der Vermehrung der Parasiten durch gewöhnliche Teilung in den Erythrocyten treten die als Malariaanfalle bekannten Fieberschübe auf ^{1, 2)}.

Durch den planvollen und weitverbreiteten Einsatz der modernen Kontaktinsektizide zur Malariabekämpfung unter Führung der Weltgesundheitsorganisation hat sich die Zahl der Malariakranken in den letzten zwanzig Jahren nur auf etwa die Hälfte verringern lassen ³⁾. Es wird angenommen, daß die jetzt noch vorhandenen etwa 200-300 Millionen Malariakranken auf der Erde mit einer Sterbequote von etwa 1 % , d. h. von 2-3 Millionen Menschen jährlich, nur durch Zuhilfenahme von chemoprophylaktischen oder chemotherapeutischen Großmaßnahmen entscheidend weiter verringert werden kann. Noch immer stellt Malaria deshalb die Krankheit dar, welche jährlich die meisten Todesopfer fordert und darüber hinaus bei den vielen Erkrankten die größten Arbeitsfähigkeitsverluste bedingt.

1) Arzneimittel gegen Malaria

Das älteste Arzneimittel gegen Malaria ist das Chinin, eines der Hauptalkaloide des Chinarindenbaumes, dessen Strukturaufklärung durch R a b e 1909 ⁴⁾ in ihrer Bedeutung für die organische Chemie wie auch für die Chemotherapie der Malaria nicht hoch genug eingeschätzt werden kann, weil sie mit einer eingehenden Erforschung der Chemie des Chinolins und des Pyridins einherging.

Obwohl viele der heute wirksamsten synthetischen Antimalariamittel strukturelle Elemente des Chinins aufweisen, liegt der eigentliche Ursprung für ihre Synthese nicht beim Chinin selbst; denn die direkt daraus abgeleiteten Verbindungen führten gegenüber Chinin selbst zu keinem besseren Mittel. Vielmehr ist die Beobachtung E h r l i c h s ⁵⁾, daß Methylenblau bei einem an Malaria erkrankten Patienten eine leichte Besserung brachte, als der Ausgangspunkt der Chemotherapie der Malaria zu betrachten.

Darauf zurückgreifend variierten S c h u l e m a n n, S c h ö n h ö f e r und W i n g l e r in den Farbenfabriken Bayer in Elberfeld das Molekül des Methylenblau so ab, daß sie eine Methylgruppe durch eine Dialkylamino-alkylgruppe ersetzten. Das brachte eine Wirksamkeitsverbesserung. Die Schlußfolgerung S c h u l e m a n n s daraus, eine Wirksamkeitsverbesserung durch Verknüpfung einer basischen Seitenkette mit einem bereits wirksamen Molekül zu erreichen, war der Gedanke, auf das Chinin als bereits wirksames Molekül zurückzugreifen, um gewissermaßen ein "basischeres Chinin" zu synthetisieren. Diese Arbeiten führten schließlich nach mancherlei Schwierigkeiten zur Entwicklung des ersten synthetischen Malariamittels, des Plasmochins, des von S c h u l e m a n n, S c h ö n h ö f e r und W i n g l e r 1924 dargestellten 8-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-6-methoxy-chinolin ⁶⁾, das eine gute Wirksamkeit gegen die Gametocyten sowie eine geringe gegen die exoerythrocytären Formen der

Plasmodien besitzt ⁷⁾, allerdings bei den verschiedenen menschenpathogenen Plasmodien in verschieden starkem Maß, während es gegen die erythrocytäre Form unwirksam ist. Eine radikale Heilung ist damit kaum zu erzielen, weil es dafür in bereits toxischen Dosen verabreicht werden müßte.

Ähnliche Eigenschaften bei wesentlich geringerer Toxizität zeigt das allerdings erst anfangs der fünfziger Jahre von E l d e r f i e l d dargestellte Primaquine, das 8-(4'-Amino-1'-methyl)-butylamino-6-methoxy-chinolin ⁸⁾, das nur an Stelle der Diäthylaminogruppe im Plasmochin eine Aminogruppe trägt.

Eine ausgezeichnete Wirkung gegen alle asexuellen, erythrocytären Formen zeigt das Atebrin ⁹⁾, ein tiefgelb gefärbtes Derivat aus der Acridinreihe, bei dem die basische Seitenkette ähnlich wie im Chinin am Pyridinring mit dem Chinolin verbunden ist. Atebrin, 3-Chlor-9-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-7-methoxy-acridin, wurde Ende der zwanziger Jahre von M a u s s und M i e t z s c h ¹⁰⁾ in den Farbenfabriken Bayer in Elberfeld synthetisiert und stellt ein ausgezeichnetes, im zweiten Weltkrieg viel benutztes Mittel gegen Malaria dar, welches leider Gelbfärbung der Haut verursacht und auch eine relativ hohe Toxizität besitzt.

Es dürfte gerade deshalb wohl auch als Vorbild für die 4-Amino-chinolinreihe gedient haben, aus der das farblose Resochin die größte Bedeutung erlangte. Resochin, 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-chinolin, wurde 1934 von A n d e r s a g ¹¹⁾ in den Farbenfabriken Bayer in Elberfeld dargestellt. Es zeigt das gleiche Wirkungsspektrum wie Atebrin bei wesentlich geringerer Toxizität.

Ende der dreißiger Jahre stellten englische Forscher fest, daß bestimmte Sulfonamide, insbesondere das 2-Sulfanilamino-4.6-dimethyl-pyrimidin, eine gewisse Aktivität bei Malaria zeigten ¹⁾.

Trotz ihrer geringen Toxizität erlangten die Sulfonamide jedoch damals bei der Behandlung der Malaria keine große Bedeutung.

Atebrin und Sulfadiazin, das 2-Sulfanilamino-pyrimidin, dienten der Gruppe von Forschern um C u r d und R o s e von der Imperial Chemical Industries in Manchester zu Beginn des zweiten Weltkrieges als Vorbilder, als sie in Umkehrung der gewöhnlichen Arbeitsweise durch bewußte, schrittweise Vereinfachung ¹²⁾ der Vorbilder, sogar unter Aufspaltung des Pyrimidinringes, zu dem Arzneimittel Proguanil ¹³⁾, N¹-p-Chlorphenyl-N⁵-isopropyl-diguanidin, gelangten. Es wirkt auf die präerythrocytären wie auch insbesondere auf die erythrocytären Formen, die allerdings verhältnismäßig bald resistent dagegen werden. Als eigentliche Wirkform wird ein Metabolit, das 2,4-Diamino-1-(p-chlorphenyl)-1,6-dihydro-6,6-dimethyl-1,3,5-triazin, angesehen, welches die körpereigene Folsäuresynthese hemmt ¹⁴⁾.

Eine noch größere Aktivität besitzt das nach dem zweiten Weltkrieg bei der Fa. Burrough-Wellcome in USA und England entwickelte Pyrimethamin ¹⁵⁾, das 2,4-Diamino-5-(p-chlorphenyl)-6-äthyl-pyrimidin, das wegen seiner relativ langsam einsetzenden, aber langandauernden Wirkung sich besonders für die etwa einwöchige Prophylaxe eignet. Es hemmt die enzymatische Hydrierung der Dihydrofolsäure und führt ebenfalls zur Resistenz.

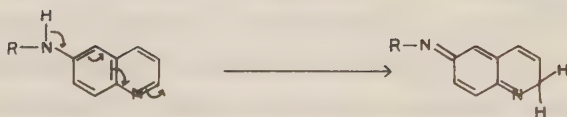
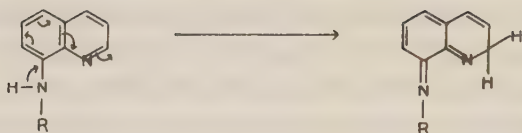
2) Schönhöfer-Hypothese für Chinolin- und Acridin-Verbindungen

Für die Entwicklung der wenigen, oben angeführten Arzneimittel gegen Malaria waren umfangreiche Tierversuche mit mehr als 30 000 Verbindungen notwendig ¹⁶⁾. Dabei liegt die erste Schwierigkeit bereits darin, daß die menschenpathogenen Plasmodien nicht auf Tiere übertragbar sind ¹⁾. Man ist also gezwungen, auf tierische Plasmodien

überzugehen. Als solche wurden schon relativ früh verschiedene Arten der Vogel malaria verwandt ^{7, 17)}. Dazu kam später noch die Malaria von einigen Säugetieren als Testobjekt ¹⁸⁾. Leider können die Ergebnisse von Tierversuchen jedoch nicht direkt auf den Menschen übertragen werden, da sie häufig bei verschiedenen Tierarten nicht einmal untereinander übereinstimmen, so daß man heute im allgemeinen eine Verbindung zuerst an drei Kleintieren ¹⁹⁾, meistens am Kanarienvogel gegen Plasmodium cathemerium, am Hühnchen gegen Plasmodium gallinaceum und an der Maus gegen Plasmodium berghei, prüft. Erst wenn hierbei eine besondere Wirksamkeit festgestellt wird, wird der aufwendigere Test an Affen durchgeführt. Bevor es dann zur klinischen Erprobung kommt, erfolgt in den USA eine Prüfung an Freiwilligen in Gefängnissen ²⁰⁾.

Die zahlreichen Versuche in den Farbenfabriken Bayer im Werk Elberfeld, die besonders mit Chinolin- und Acridin-Verbindungen vor allem bei Vogel malaria durchgeführt wurden, führten Schönhofer zu seiner als S c h ö n h ö f e r - Hypothese bekannt gewordenen Ansicht ²¹⁾, daß bei diesen Verbindungstypen für eine Wirksamkeit auf Plasmodien die Möglichkeit der Ausbildung einer chinoiden Struktur zwischen dem Aminstickstoff der basischen Seitenkette am Ring und dem Pyridinstickstoff im Chinolin Voraussetzung ist. Das bedeutet einmal, daß der Aminstickstoff am Ring noch ein freies Proton tragen muß, also nicht disubstituiert sein darf, und daß er zum anderen sich nur an den geradzahligen Positionen 4, 6 und 8 des Chinolingerüsts befinden darf.

Im Rahmen der Veröffentlichung dieser Hypothese wird zum ersten Mal von der Wirksamkeit eines basisch alkylierten 6-Amino-chinolins berichtet, das im Tierversuch mit Vogel malaria nach R o e h l eine gewisse Aktivität, wenn auch in wesentlich schwächerem Maß als Plasmochin, zeigte. Diese Verbindung dürfte S c h ö n -



h ö f e r zu einer eingehenden Untersuchung basisch alkylierter 6-Amino-chinoline veranlaßt haben, unter denen er schließlich Ende der fünfziger Jahre zu basisch alkylierten 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin-Verbindungen ²²⁾ kam, welche in Versuchen von W. S c h u l e m a n n ²²⁾ mit Plasmodium cathemerium am Kanarienvogel eine radikale Heilung bewirken können.

Angemerkt sei, daß nach der S c h ö n h ö f e r - Hypothese auch basisch alkylierte 2-Amino-chinoline gegen Malaria wirksam sein sollten; denn auch bei diesen Typen ist eine chinoide Struktur zwischen dem Aminstickstoff der Seitenkette am Ring und dem Pyridinstickstoff im Chinolin denkbar. In der Literatur ist allerdings bis jetzt über solche malariawirksame 2-Amino-chinolin-Verbindungen noch nichts bekannt.

3) Einfluß von Substituenten im Chinolin-Ringsystem auf die Wirksamkeit bei Malaria

Aus dem großen Tatsachenmaterial ^{1, 23, 24)} wird deutlich, daß bei basisch alkylierten Amino-chinolin-Verbindungen nach der S c h ö n h ö f e r - Hypothese nicht nur die Stellung der Amino-Gruppe in 4- oder 8- oder auch 6-Stellung von entscheidender Bedeutung für eine Wirksamkeit ist, sondern auch das Vorhandensein und die Stellung von gewissen Substituenten am Chinolin-Ringsystem, wobei Chlor, Alkoxy- oder Alkyl-Gruppen das größte Interesse beanspruchen. So hatte S c h ö n h ö f e r bei den zuletzt von ihm bearbeiteten, basisch alkylierten 6-Amino-chinolin-Verbindungen festgestellt, daß eine Malaria-wirksamkeit an zwei Alkoxygruppen in 5- und 8-Stellung geknüpft ist. Seine Untersuchungen wurden noch in seinen letzten Jahren hier am Institut mit seiner Unterstützung weitergeführt.

Der Einfluß von Chlor-, Alkyl- und Alkoxy-Substituenten am Ringsystem von 4-, 6-, 8-Amino-chinolin-Verbindungen wird aus den nachfolgenden Tabellen 1, 2, 3 ersichtlich.

In Tabelle 1 ist eine Reihe von Verbindungen zusammengestellt, die die gleiche basische Seitenkette tragen, und die alle im Vergleich mit Chinin als Standard bei *Plasmodium lophurae* an der Ente getestet wurden ²³⁾. Die Infektion wurde durch intravenöse Injektion von 0,25 ml mit *Plasmodium lophurae* infizierten Blutes mit 40 bis 80 Millionen parasitierten Erythrocyten ausgelöst. Die Applikation der Verbindungen erfolgte peroral mit dem Futter, das den Tieren während der gesamten Versuchsdauer in ausreichendem Maße zur Verfügung stand. Begonnen wurde mit der Fütterung 18 Stdn. vor der Infektion. Die Beurteilung erfolgte am sechsten Tag nach der Infektion. An diesem Tag zeigten die unbehandelten Tiere den höchsten Grad der Parasitämie. Ein Maß für die Wirksamkeit einer Substanz ist der Chinin-Index, Q, welcher das Verhältnis der Gewichtsmengen von Chinin und der untersuchten Verbindung zueinander auf der Basis der minimal wirksamen Dosis darstellt; $Q = 40$ bedeutet z. B., daß sich die minimal wirksame Dosis von Chinin zur minimal wirksamen Dosis der untersuchten Verbindung wie 40 / 1 verhält.

Für die Tabelle 2 wurden Verbindungen ausgewählt, welche die gleiche basische Seitenkette wie diejenigen der Tabelle 1 tragen, welche jedoch bei *Plasmodium cathemerium* am Kanarienvogel im Vergleich mit Resochin als Standard getestet wurden ²⁵⁾. Die Infektion wurde durch intravenöse Injektion von 0,2 ml einer mit *Plasmodium cathemerium* infizierten Blutsuspension mit ca. 5000 parasitierten Erythrocyten ausgelöst. Die Applikation der Verbindungen erfolgte durch einmalige intravenöse Injektion der maximal verträglichen Dosis ca. zwei Stdn. nach der Infektion. Die Beurteilung wurde vom dritten bis siebten Tag vorgenommen. Am siebten Tag zeigten die Kon-

trolltiere den höchsten Grad der Parasitämie. Ein Maß für die Wirksamkeit einer Substanz ist die Verzögerung bzw. das Ausmaß der Parasitämie gegenüber unbehandelten Tieren.

Tabelle 3 enthält eine Reihe von basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen mit unter sich gleicher Seitenkette, die jedoch verschieden ist von derjenigen in den Verbindungen der Tabellen 1 und 2. Die Verbindungen wurden bei *Plasmodium gallinaceum* am Hühnchen getestet ²⁴⁾. Die Infektion wurde durch intravenöse Injektion von 0,1 ml mit *Plasmodium gallinaceum* infizierten Blutes mit 16 Millionen parasitierten Erythrocyten ausgelöst. Die Behandlung begann fünf Stdn. vor der Infektion und erstreckte sich über vier Tage bei täglich zweimaliger oraler Applikation der Substanzen in einer Kapsel oder in einer wäßrigen Lösung. Die ersten Testreihen einer neuen Verbindung wurden mit der maximal verträglichen Dosis, die späteren mit fortschreitend halbierten Dosen durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte am Tag nach der letzten Applikation. Die unbehandelten Tiere zeigten vom fünften bis zum siebten Tag nach der Infektion den höchsten Grad der Parasitämie. Als Maß für die Wirksamkeit einer Verbindung wurde der therapeutische Index, TI, angegeben; er ist definiert als das Verhältnis der maximal verträglichen Dosis, MTD, zur minimal wirksamen Dosis, METD.

Ein Vergleich der drei Verbindungstypen, der mit der gleichen Seitenkette basisch alkylierten 4-, 6- und 8-Amino-chinoline, jeweils untereinander zeigt, daß für eine optimale Wirksamkeit jeweils für den einzelnen Verbindungstyp ganz charakteristische, zusätzliche Substituenten notwendig sind: 7-Chlor- für die basisch alkylierten 4-Amino-chinoline, 6-Methoxy- bzw. 5.6-Dimethoxy- für die basisch alkylierten 8-Amino-chinoline sowie 5.8-Dimethoxy- und zusätzlich Alkyl- im Pyridinring für die basisch-alkylierten 6-Amino-chinoline.

Tabelle 1

Vergleich der Wirksamkeiten von (4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-chinolinen am Chinin-Index, Q, bei Plasmodium falciparum bei oraler Applikation

Substituenten in den Stellungen						Basisch alkylierte		
2	3	5	6	7	8	4-Amino-chinoline	6-Amino-chinoline	8-Amino-chinoline
				Cl		Q = 15	11)	
						Q = 1	23a)	
	CH ₃					Q = 0, 6	23b)	
	CH ₃					Q = 0, 1	23c)	
CH ₃						Q = 6	23d)	
CH ₃				Cl		Q = 0, 4	23e)	
					OCH ₃	Q = 4	23f)	
			OCH ₃	Cl		Q = 0, 6	23g)	
		OCH ₃						Q = 0, 6 23h)
			OCH ₃					Q = 60 6, 7)
								Q = 30 23i)
		OCH ₃	OCH ₃					Q = 200 23k)

Tabelle 2

Vergleich der Wirksamkeiten von 4- oder 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-chinolinen an der Heilung und Reduktion der Parasitämie bei Plasmodium cathe-merium bei intravenöser Applikation

Substituenten in den Stellungen						Basisch alkylierte					
						4-Amino-chinoline		6-Amino-chinoline			
2	3	4	6	7		MTD in mg/kg	Heilung	Red. a. 4. Tg. p. I. in %	MTD in mg/kg	Heilung	Red. a. 4. Tg. p. I. in %
			Resochin		11)	20	0	99,2			
				Cl	(XLIV)	25	0	0			
CH ₃				Cl	(XXXIXb)	12	0	0			
CH ₃			Cl		(XXXIXa)	25	0	0			
CH ₃					(XXXIV)	12	0	0			
CH ₃			NO ₂		(XXXV)	6	0	0			
CH ₃			NH ₂		(XXXVI)	2,5	0	0			
					22)				25	2/5	100
CH ₃					(XVa)	22)			25	12/17	100
	C ₂ H ₅				(XVb)	22)			50	0/6	100
		OCH ₃			(XXVII)				25	0/4	40
CH ₃		Cl			(XXII)				12	0/5	99,4
CH ₃				Cl	(XXX)				12	0/5	16

Tabelle 3

Vergleich der Wirksamkeiten von 8-(6'-Diäthylamino)-hexylamino-
chinolinen am therapeutischen Index, TI, bei Plasmodium gallina-
ceum bei oraler Applikation

Substituenten in den Stellungen			MTD	METD	Ti
2	4	5	in mg/g	in mg/g	
CH ₃	CH ₃	OCH ₃	0,0094	0,00031	30 24a)
	CH ₃		0,091	0,012	7,5 24b)
	CH ₃		0,079	0,01	7,9 24c)
	CH ₃	OCH ₃	0,049	0,00083	59 24d)
	CH ₃	CH ₃	0,067	0,002	33,5 24e)
	Cl	Cl	0,093	0,0078	11,9 24f)
	Cl		0,038	0,008	4,7 24g)

Betrachtet man diese drei Verbindungstypen miteinander, so erkennt man deutlich, daß solche Substituenten, die bei den basisch alkylierten 6- und 8-Amino-chinolinen für eine optimale Wirksamkeit notwendig sind, bei den basisch alkylierten 4-Amino-chinolinen zusätzlich oder auch allein höchstens eine Wirksamkeitsverminderung hervorrufen. Umgekehrt hingegen vermindern diejenigen Substituenten, die eine Wirksamkeit der basisch alkylierten 4-Amino-chinoline erhöhen, sowohl bei den basisch alkylierten 6- als auch bei den basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen die Wirksamkeit, wobei allerdings die Verminderung bei den basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen nicht ganz so stark ist wie bei den basisch alkylierten 6-Amino-chinolinen. Zwischen der 4-Amino-chinolinreihe einerseits, welche die basisch alkylierte Aminogruppe im Pyridinring des Chinolins trägt, und der 6- sowie 8-Amino-chinolinreihe andererseits, welche die basisch alkylierte Aminogruppe im Benzolring des Chinolins tragen, bestehen also sehr deutliche Unterschiede im Hinblick auf Konstitution und Wirksamkeit.

Zwischen den beiden letztgenannten Verbindungstypen dagegen erscheint eine solche Differenz bei weitem nicht so ausgeprägt. Das zeigt die zusätzliche Einführung einer zweiten Methoxygruppe in den Benzolring in der 8-Amino-chinolinreihe, die zu einer Wirksamkeitsverbesserung führt, während die Einführung von Halogen bei beiden Typen die Wirksamkeit herabsetzt.

Die Einführung von Alkylgruppen in den Pyridinring bringt in der 6-Amino-chinolinreihe eine Verbesserung der Wirksamkeit (Tabelle 2). Die 2-Methylgruppe zeigt gegenüber der 3-Äthylgruppe und gegenüber der nicht substituierten Verbindung den günstigsten Einfluß.

Ähnliche Verbesserungen durch Substitutionseinflüsse allerdings in etwas abgeschwächterer Form sind auch bei den basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen, jedenfalls bei den 8-(6'-Diäthylamino)-hexylamino-chinolinen, zu beobachten (Tabelle 3). Eine Methylgruppe in der 4-

Stellung erhöht hier die Wirksamkeit erheblich, während eine 2-Methylgruppe zusätzlich zu einer 4-Methylgruppe praktisch keinen Unterschied mehr zeigt. Als interessantes Problem bleibt nun der Vergleich der Einflüsse der 2,3- und der 3,4-Dimethylgruppen in beiden Reihen sowie der der 4-Methylgruppe in der 6-Amino-chinolinreihe und der der 2-Methylgruppe in der 8-Amino-chinolinreihe bei gleicher basischer Seitenkette.

Die Einführung von Halogen in den Pyridinring zeigt bei beiden Reihen die gleiche Tendenz, nämlich Abschwächung der Wirksamkeit, jedoch nicht in dem Maße wie Halogen im Benzolring. Noch deutlicher wird diese Tendenz ausgeprägt im Austausch von Alkyl- gegen Chlor- in 4-Stellung, was regelmäßig bei beiden Verbindungstypen zu einer Wirksamkeitsverminderung führt. Ganz allgemein scheinen in der 6- und 8-Amino-chinolinreihe +I-Substituenten eine Wirksamkeitsverbesserung und -I-Substituenten eine Wirksamkeitsverschlechterung zu verursachen. Genau die umgekehrte Tendenz zeigt sich bei den basisch alkylierten 4-Amino-chinolinen.

Die basisch alkylierten 6-Amino-chinoline stehen also in ihrem Verhalten, wenn man von der Konstitution auf die Wirksamkeit schließen will, wie erwartet, zwischen den basisch alkylierten 4- und 8-Amino-chinolinen, wobei sie allerdings weit mehr nach der Seite der basisch alkylierten 8- als nach der Seite der basisch alkylierten 4-Amino-chinoline neigen.

Eine Verwandtschaft zeigen die basisch alkylierten 6- und 8-Amino-chinoline auch in ihrer Wirkungsweise. Während bei den basisch alkylierten 4-Amino-chinolinen eine vollkommene Heilung der Malaria auf Grund ihrer Wirkungsweise nicht möglich ist, ist sie sowohl bei den basisch alkylierten 6- als auch 8-Amino-chinolinen grundsätzlich möglich. Freilich sind für eine radikale Heilung bei Plasmochin bereits toxische Dosen nötig, so daß eine vollkommene Heilung mit Plasmochin mehr von theoretischem Interesse ist. Die wirksamsten Ver-

bindungen der 6-Amino-chinolinreihe ermöglichen dagegen bereits bei einmaliger Gabe am Kanarienvogel bei Plasmodium cathemerium eine radikale Heilung der Malaria.

Im Einklang damit steht auch die Schönhöfer - Hypothese; denn in ihrer chemischen Struktur ist bei beiden Verbindungstypen, der 6- und 8-Amino-chinoline, ein ähnliches chinoides System im Chinolinanteil möglich, das sich vom chinoiden System der 4- und 2-Amino-chinoline deutlich unterscheidet, wobei letztere unter sich wiederum ein ähnliches System ausbilden können. Das würde bedeuten, daß in der 2-Amino-chinolinreihe, wenn hier überhaupt wirksame Verbindungen gegen Malaria zu finden sind, diese in ihrer Wirkungsweise den basisch alkylierten 4-Amino-chinolinen ähnlich sein sollten.

Aus anderen Untersuchungen ist bekannt, daß auch die Form der basischen Seitenkette auf Malariawirksamkeit von erheblichem Einfluß ist ²⁶⁾. Wenn entgegen der Schönhöfer - Hypothese die Form der basisch alkylierten Amino-chinoline allein maßgebend wäre, dann wäre nicht einzusehen, daß nicht auch basisch alkylierte 7-Amino-chinoline, die in ihrer Gestalt zwischen den basisch alkylierten 6- und 8-Amino-chinolinen rangieren, eine Malariawirksamkeit zeigen sollten. Wenn allerdings die Schönhöfer - Hypothese allein maßgebend ist, dann sollten jedoch auch verschiedenartig substituierte Verbindungen in dieser Reihe keinerlei Wirkung zeigen.

Das unsubstituierte basisch alkylierte 7-Amino-chinolin mit der Seitenkette 4'-Diäthylamino-1'-methyl-butyl- ²³¹⁾ besitzt eine außerordentlich geringe Wirksamkeit, die noch geringer ist als diejenige des ebenfalls der Schönhöfer - Hypothese nicht entsprechenden basisch alkylierten 5-Amino-chinolins mit der gleichen Seitenkette ^{23m)}.

Von den in dieser Dissertation dargestellten basisch alkylierten 7-Amino-chinolinen scheint wenigstens bei dem 7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-chinolin (XXXIIIa) eine mini-

male Aktivität noch nicht vollkommen ausgeschlossen zu sein, während beim 7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIIb) keinerlei Andeutung von Wirksamkeit im Kanarienvogel-Test ²⁵⁾ zu beobachten war, so daß es jedenfalls lohnenswert erscheint, basisch alkylierte 7-Amino-chinoline in anderer Weise allein schon deshalb zu substituieren, um die S c h ö n h ö f e r -Hypothese auf ihre Gültigkeit hin zu untersuchen. Auch für die basisch alkylierten 6-Amino-chinoline wurde viel Zeit benötigt, bis die wirk-samen Substituenten gefunden wurden.

4) Einfluß der 5.8-Dimethoxy-Substitution auf trypanozide
4.6-Diamino-chinolin-Verbindungen

Wie aus den Tabellen 1, 2, 3 ersichtlich ist, vermindert eine 2-Methylgruppe bei den basisch alkylierten 4-Amino-chinolinen die plasmodizide Wirksamkeit, bringt bei den basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen keine nennenswerte Wirksamkeitsverbesserung, während ihre Anwesenheit in den basisch alkylierten 6-Amino-chinolinen sich sehr günstig auswirkt. Hier, bei den basisch alkylierten, plasmodiziden 6-Amino-chinolinen scheint der Anfang zu sein, wo das Vorhandensein der 2-Methylgruppe im Chinolin für die Wirksamkeit notwendig wird. Das kommt ganz besonders deutlich zum Ausdruck in der Reihe der trypanoziden und bakteriziden 4.6-Diamino-chinolin-Verbindungen.

Zu dieser Verbindungsklasse gehören mehrere Arzneimittel, wie das von J e n s c h in den Farbwerken Hoechst synthetisierte Surfen ²⁷⁾, 4.4'-Diamino-2.2'-dimethyl-6.6'-dichinolyl-harnstoff. Dieses besitzt hohe bakterizide Eigenschaften und hat als Oberflächen-antiseptikum eine weitverbreitete Anwendung gefunden. Surfen zeigte aber auch bereits, freilich noch in sehr geringem Maße, Aktivität gegen

einen Stamm von *Trypanosoma rhodesiense*, den Erreger der ostafrikanischen Schlafkrankheit, sowie gegen *Trypanosoma brucei*, einen Erreger von in Afrika Nagana genannten Viehseuche.

Ausgeprägter wurden die trypanoziden Eigenschaften im Kongasin ^{27, 28)}, dem 4-Amino-2.6-di-(4'-amino-2'-methyl-6')-chinolylamino-1.3.5-triazin, einer der wenigen damals wirksamen Verbindungen gegen *Trypanosoma congolense*, ebenfalls einen Erreger der Naganaseuche. In den Höchster Laboratorien synthetisierte J e n s c h ²⁷⁾ eine ganze Reihe von Verbindungen, die gegen Trypanosomen aktiv waren. Unter diesen Verbindungen befand sich sogar eine gegen *Trypanosoma cruzi*, den Erreger der südamerikanischen Chagaskrankheit, wirksame Substanz.

Alle Substanzen zeigten das gleiche Grundgerüst, das 4.6-Diamino-2-methyl-chinolin, das schließlich quaternisiert auch im Antrycide ²⁹⁾, dem 4-Amino-6-(2'-amino-6'-methyl-pyrimidinyl-4')-amino-1.2-dimethyl-chinolinium-chlorid-N'-methochlorid wiederzufinden ist, einer Verbindung, die gegen verschiedene Trypanosomen gleichzeitig hohe Aktivität besitzt.

In einer bestechenden Arbeit konnte J e n s c h ³⁰⁾ an verschiedenen Verbindungen wie an Surfen und Kongasin u. a., bei denen die 2-Methylgruppe am Chinolin sowohl vorhanden war als auch fehlte, eindeutig nachweisen, daß bei diesem Verbindungstyp die Anwesenheit der 2-Methylgruppe für die Wirksamkeit eine unbedingte Voraussetzung ist. Allerdings wird hier die Wirksamkeit durch die Einführung einer zweiten Methylgruppe in den Pyridinring wieder gesenkt.

Um so interessanter erscheint nun die Frage, welchen Einfluß zwei Methoxygruppen im Benzolring des Chinolins auf die Wirksamkeit bei Bakterien und Trypanosomen ausüben, deren Anwesenheit bei den basisch alkylierten 6- und 8-Amino-chinolininen zu wirksamen plasmodiziden Verbindungen geführt hat.

Ein von mir hergestelltes, dem Surfen entsprechendes 5,8,5',8'-Tetramethoxy-surfen zeigte im Vergleich zu Surfen sowohl eine verminderte bakterizide ³¹⁾ als auch eine verminderte trypanozide Wirksamkeit ³²⁾. Die beiden Methoxygruppen scheinen also bei 4,6-Diamino-chinolin-Verbindungen eine Wirksamkeitsverschlechterung zu verursachen. Die Darstellung eines dem Kongasin entsprechenden 5,8,5',8'-Tetramethoxy-kongasins hat sich leider nicht mehr mit Erfolg durchführen lassen.

Als mögliche trypanozide Verbindungen wurden im Hinblick auf Antrycide aus 4,6-Diamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin das 4-Amino-6-(2'-amino-6'-methyl-pyrimidiny-4')-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolinium-chlorid-N'-methochlorid (L) und im Hinblick auf die Browning-245-Verbindung, die ein 6-(4'-Amino)-benzoylamino-chinaldyl-4"-acetamino-stilben-N-methochlorid ³³⁾ darstellt, das 6-(4'-Amino)-benzoylamino-5,8-dimethoxy-chinaldyl-4"-acetamino-stilben (LV) hergestellt.

5) Prüfung auf schistozide Wirksamkeit

Mäusen, welche mit 80 Cercarien *Schistosoma mansoni* subcutan infiziert waren, wurden die Substanzen vom 50. - 55. Tag nach der Infektion peroral oder intraperitoneal mit der höchsten verträglichen Dosis verabreicht und die Eiablage wurde kontrolliert ³²⁾. Eine vorübergehende Beeinträchtigung der Eiablage war bei folgenden Substanzen zu beobachten: XVa, XXXV, XXXVIIIa und IL. Keinerlei Wirkung wurde beobachtet bei XXXIV, so daß ein -I-Substituent in der 6-Stellung bedeutungsvoll zu sein scheint.

B) Chemischer Teil

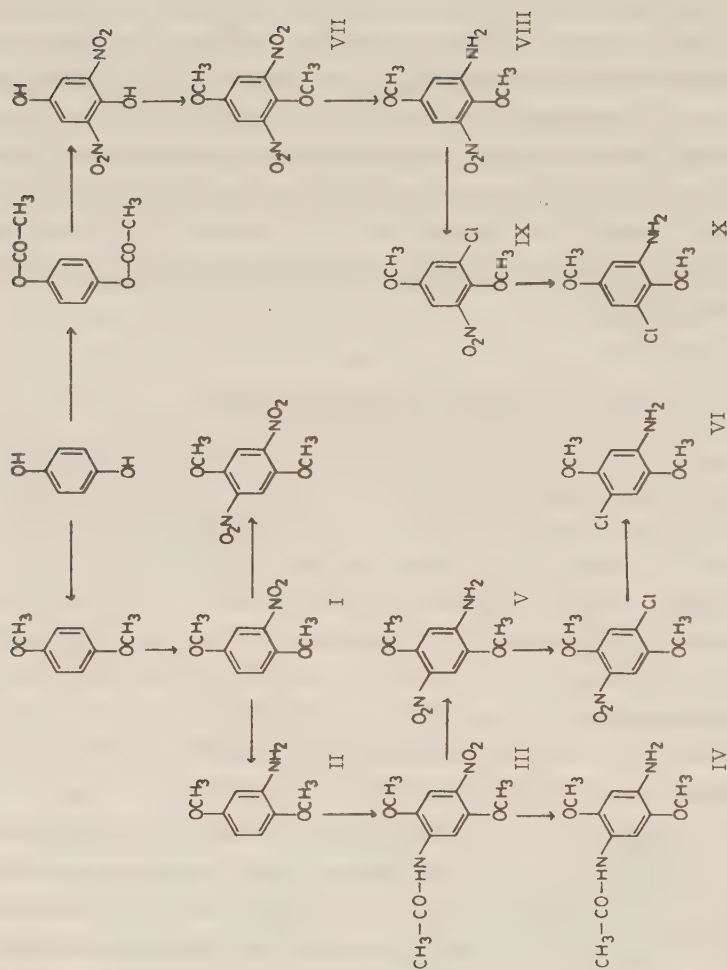
In den in der vorliegenden Abhandlung benützten, literaturbekannten Chinolinsynthesen wird der Chinolinring aus einem aromatischen Amin mit den entsprechenden Substituenten für die spätere 5-, 6-, 7- oder 8-Stellung im Chinolinring und einer, mindestens drei Kohlenstoffatome zählenden zweiten Komponente zusammengesetzt. Als letztere dienten mir α , β -ungesättigte Aldehyde oder β -Ketocarbonsäuren. Die mehrstufige Herstellungsweise der benützten aromatischen Amine wird nachfolgend geschildert.

1) 3- und 4-substituierte 2.5-Dimethoxy-aniline

Entsprechend Formelschema 1 wurde auf literaturbekannte Weise Hydrochinon methyliert, in Eisessig nitriert und zum 2.5-Dimethoxyanilin (II) mit Eisen³⁴⁾ oder vorteilhafter mit Hydrazin und Raney-Nickel³⁵⁾ reduziert. Nach dem Acetylieren wurde II ebenfalls in Eisessig zum 4-Nitro-2.5-dimethoxy-acetanilid (III)³⁴⁾ nitriert. Durch Reduktion wurde daraus das 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin (IV)³⁶⁾ und durch Verseifung das 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (V)³⁷⁾ erhalten, das nach der Diazotierung³⁸⁾ und einer Sandmeyerreaktion³⁹⁾ durch Reduktion schließlich das 4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (VI)⁴⁰⁾ lieferte.

Zur Darstellung der 3-substituierten 2.5-Dimethoxy-aniline mußte allerdings ein Umweg beschritten werden, da die Chlorierung von 2.5-Dimethoxy-nitrobenzol (I) in Gegenwart von Aluminiumchlorid⁴¹⁾ dem Dünnschichtchromatogramm nach ein gemischtes Produkt lieferte. Daraus konnten zwar in geringer Menge blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 185-187° erhalten werden, die jedoch mit dem auf andere Weise dargestellten 3-Chlor-2.5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) vom Schmp. 87-88° nicht identisch waren. Auch die direkte Nitrierung

Formelschema 1



von I mit rauchender Salpetersäure lieferte nicht das gewünschte 2.6-Dinitro-1.4-dimethoxy-benzol (VII), sondern 2.5-Dinitro-1.4-dimethoxy-benzol vom Schmp. 200-202°⁴²⁾. Es wurde deshalb nach Burger und Fittchet⁴³⁾ Hydrochinon diacetyliert, das Hydrochinon-diacetat mit rauchender Salpetersäure dinitriert und das Nitrierungsprodukt zum 2.6-Dinitro-hydrochinon verseift. Dessen Methylierung zum Dimethyläther (VII), die in der Literatur mit Diazomethan⁴³⁾ angegeben ist, ließ sich mit Dimethylsulfat und Kaliumkarbonat in trockenem Aceton⁴⁴⁾ einfacher, angenehmer und genau so zufriedenstellend durchführen. Ebenso konnte die halbseitige Reduktion des 2.6-Dinitro-1.4-dimethoxy-benzol (VII) zum 3-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (VIII) gegenüber der Literatur vereinfacht und verbessert werden. An Stelle der in der Literatur beschriebenen Reduktion mit Zinn II-chlorid⁴³⁾ wurde mit Kuhn-Katalysator katalytisch hydriert⁴⁵⁾. Diazotierung von VIII und eine anschließende Sandmeyerreaktion lieferten das 3-Chlor-2.5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) und dessen Reduktion das 3-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (X).

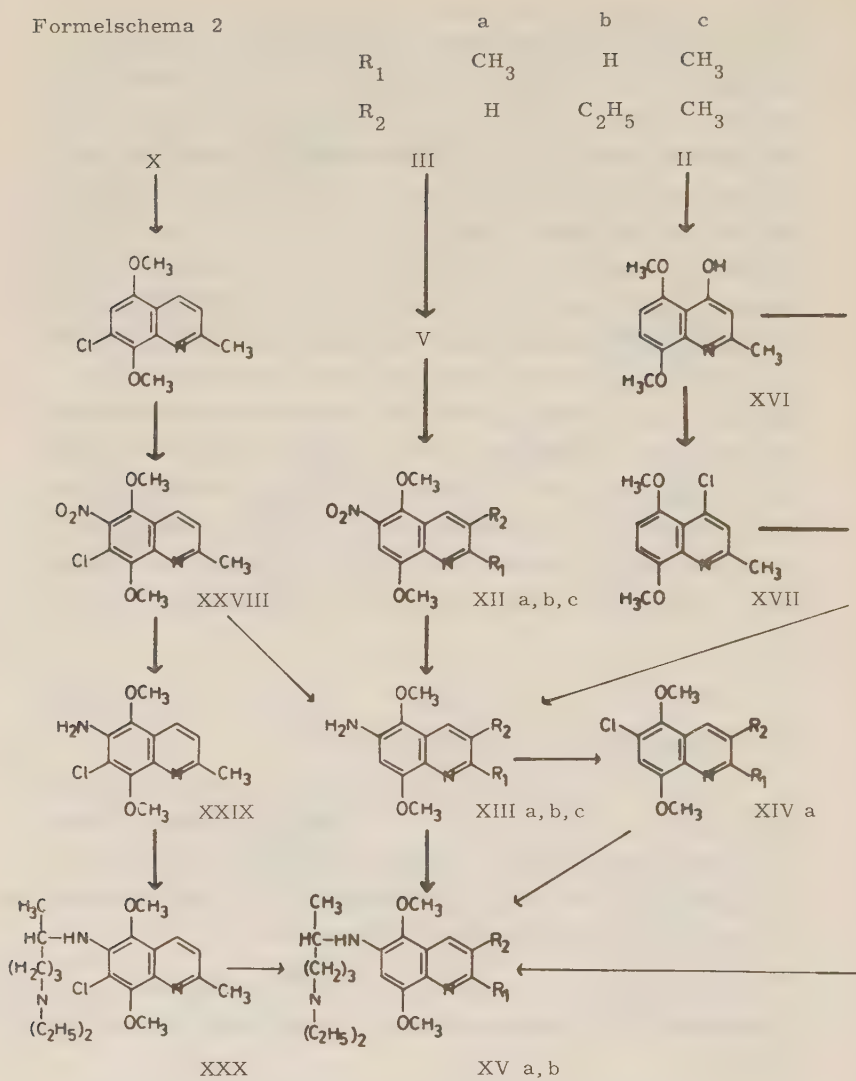
2) Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline

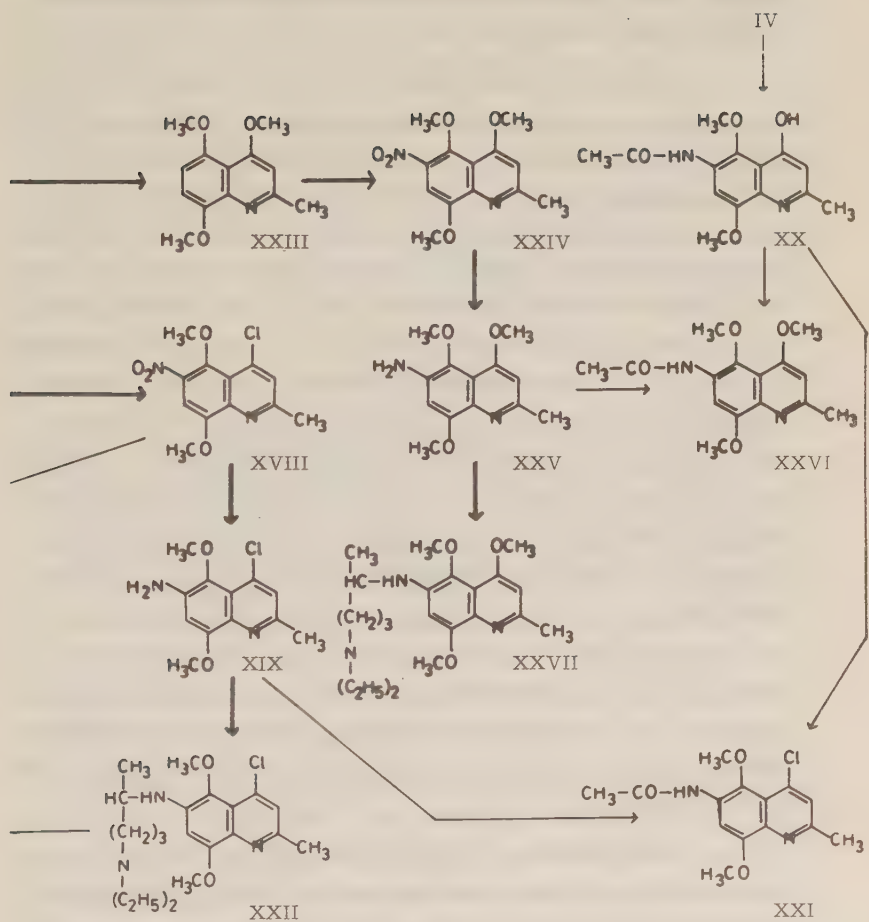
Als Modellverbindungen wurden nach dem Formelschema 2 zunächst die von Schönhöfer²²⁾ beschriebenen beiden Verbindungen 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVa) und 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XVb) dargestellt.

Nach Doeblner und Miller⁴⁶⁾ werden Chinolin-Verbindungen aus Arylaminen und α, β -ungesättigten Aldehyden dargestellt.

Schönhöfer^{22, 47)} hat diese Ringschlußreaktion auf 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (V)³⁷⁾ und Crotonaldehyd sowie auf V

Formelschema 2





und 2-Methylen-butanal-(1) sowie auf V und 2-Methyl-buten-(2)-al-(1) angewandt, wobei 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl- (XIIa) sowie -3-äthyl- (XIIb) sowie -2.3-dimethyl-chinolin (XIIc) entstanden, welche vor der basischen Alkylierung zu den Aminen XIIIa, XIIIb und XIIIc reduziert wurden.

Beim Nacharbeiten wurde in den eigenen Versuchen V mit einem aus Acetaldehyd und Propionaldehyd hergestellten 2-Methyl-buten-(2)-al-(1) ⁴⁸⁾, dessen Reinheit nicht gaschromatographisch kontrolliert wurde, zu einem Kondensationsprodukt umgesetzt, bei dessen Reduktion ein als XIIIc anzusprechendes Produkt vom Schmp. 120-123° entstand. Ein von P. N i c k e l ⁴⁹⁾ ausgehend von α -Methyl-acetessigester dargestelltes XIIIc schmolz bei 145-149°. Ein Gemisch der beiden Produkte schmolz unscharf von 120-140°. Beide Produkte zeigten im Dünnschichtchromatogramm die gleichen, einheitlich fluoreszierenden Flecken mit gleichem R_F , die auch XIIIa und XIIIb zeigten, was folglich nichts über die Einheitlichkeit aussagen konnte. Offenbar war das eingesetzte 2-Methyl-buten-(2)-al-(1) nicht einheitlich, da bei der Aldolkondensation vier Möglichkeiten diskutierbar sind, oder es war während des Ringschlusses wenigstens teilweise Umlagerung eingetreten.

Die Amine XIIIa und XIIIb wurden zunächst nach S c h ö n h ö f e r ^{22, 47)} mit 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) kondensiert und die Kondensationsprodukte mit Natriumborhydrid in wäßrigem Alkohol zu den basisch alkylierten 6-Amino-chinolinen XVa und XVb reduziert.

Die mäßigen Ausbeuten an basisch alkylierten Amino-chinolinen, die nach diesem Verfahren erzielt wurden, konnten nach den eigenen Versuchen wesentlich erhöht werden, wenn die Darstellung der Schiff'schen Basen in Diglyme vorgenommen wurde, und wenn gleich anschließend in diesem Ansatz mit Natriumborhydrid reduziert wurde.

Auf einen Zusatz von Aluminiumchlorid ^{49, 50)}, welches die Reaktion beschleunigt, konnte im allgemeinen verzichtet werden. Diese neue basische Alkylierung in Diglyme bewährte sich bei der Herstellung von 4-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXII) und 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVII).

Da einerseits die Chinolinsynthese nach C o n r a d und L i m p a c h ⁵¹⁾ aus Arylamin und β -Ketocarbonsäureestern mit einem nitrierten 2.5-Dimethoxy-anilin nach meiner Kenntnis nur in einem Fall ⁴³⁾ beschrieben ist, welcher von mir nicht angewandt wurde, und da andererseits in manchen hier behandelten Fällen das Ausgangsprodukt, das Arylamin, zu kompliziert substituiert sein müßte, wurde von mir in einigen Fällen die 6-Nitrogruppe nachträglich durch Nitrieren der Chinolin-Verbindung eingeführt.

Das aus 3-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (X) und Crotonaldehyd erhaltene 7-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin konnte mit rauchender Salpetersäure zu 7-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII) nitriert werden. Dessen katalytische Hydrierung lieferte eine Substanz, die dünnschichtchromatographisch, im Schmp. und Mischschmp. mit XIIIa übereinstimmte, was zunächst einen Beweis dafür darstellt, daß bei der katalytischen Hydrierung von XXVIII auch Chlor mit abhydriert wurde, und was weiter beweist, daß bei der Nitrierung das 6-Nitroderivat entstanden sein muß.

Reduktion von XXVIII mit Zinn II-chlorid und Salzsäure ⁵²⁾ lieferte das 7-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIX), das sich mit XI gut zur Schiff'schen Base kondensieren ließ. Deren Hydrierung bereitete zunächst wegen sterischer Hinderung und Enthalogenieierung große Schwierigkeiten. Erst mit Natriumborhydrid in Diglyme unter Zusatz von Aluminiumchlorid ⁵⁰⁾ konnte die Schiff'sche Base zum 7-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXX) reduziert werden.

Katalytische Hydrierung von XXX ergab dünnschichtchromatographisch XVa.

Conrad und Limpach⁵¹⁾ erhielten 4-Hydroxy-chinoline durch einfaches Erhitzen der Kondensationsprodukte von Arylaminen und β -Ketocarbonsäureestern. Verbesserte, neuere Verfahren bedienen sich hochsiedender Lösungsmittel^{11, 27)} wie z. B. des Diphenyläthers und Diphenyls⁵³⁾ oder bedienen sich der Polyphosphorsäure⁵⁴⁾.

Letztere bewährte sich bei mir bei der Herstellung von 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVI)^{43, 53)}, das ich sowohl nach Überführung in das 4-Chlorderivat XVII⁴³⁾ wie auch nach Überführung in das 4-Methoxyderivat XXIII mit Acetylnitrat in Essigsäureanhydrid⁵⁵⁾ zum 4-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII) bzw. 6-Nitro-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIV) nitrieren konnte. Die katalytische Hydrierung von XVIII führte zu XIIIa, womit die Konstitution von XVIII gesichert wird. Die Reduktion mit Zinn II-chlorid ergab 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIX), das in sehr guten Ausbeuten in Diglyme mit XI zur Schiff'schen Base kondensiert wurde und diese wurde sofort mit Natriumborhydrid in Diglyme zum 4-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXII) reduziert. XXII gab bei der katalytischen Hydrierung dünnschichtchromatographisch XVa. Eine Acetylierung von XIX führte zu 4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXI), das ebenfalls erhalten wurde beim Behandeln von 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX)⁴⁹⁾ mit Phosphoroxychlorid. Letzteres entstand aus 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin³⁶⁾ (IV) und Acetessigester durch Ringschluß in DiphyI. Das bedeutet einen weiteren Beweis für die Identität von XVIII.

XXIV ergab bei der katalytischen Hydrierung 6-Amino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV), das bei der basischen Alkylierung in Diglyme 6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVII) und bei der Acetylierung 6-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI) lieferte. Letzteres war ebenfalls aus XX durch Methylieren zugänglich. Damit ist die Konstitution von XXIV gesichert. Beim Acetylieren von XXV wurde als Nebenprodukt XX erhalten, das dünnenschichtchromatographisch sowie durch Schmp. und Mischschmp. identifiziert werden konnte. XX ist dabei wahrscheinlich erst bei der alkalischen Aufarbeitung des Ansatzes entstanden. Es zeigt in jedem Fall die leichte Abspaltbarkeit der 4-Methoxygruppe unter alkalischen Bedingungen.

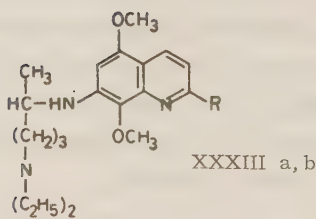
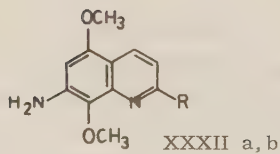
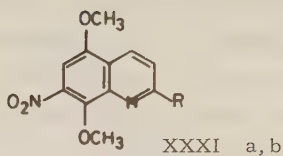
3) Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline

Nach dem Verfahren von D o e b n e r und M i l l e r ⁴⁶⁾ wurden nach dem Formelschema 3 aus 3-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (VIII) ⁴³⁾ mit Acrolein sowie mit Crotonaldehyd 7-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIa) sowie 7-Nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIb) erhalten. Die Ausbeuten lagen hierbei durchschnittlich etwas unter denen der 6-Nitroverbindungen. Reduktion mit Zinn II-chlorid lieferte das 7-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIIa) und das 7-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIb), die auf übliche Weise zu 7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIIIa) und dem entsprechenden 2-Methylderivat XXXIIIb umgesetzt wurden.

Formelschema 3

	a	b
R	H	CH ₃

VIII



4) Basisch alkylierte 4-Amino-chinoline

Die Darstellung basisch alkylierter 4-Amino-chinoline ist in der Literatur durch Einwirkung basisch alkylierter aliphatischer primärer Amine auf 4-Chlor-chinoline beschrieben ^{11, 43}). Dabei werden Reaktionszeiten von 5 bis 20 Stdn. und Temperaturen von 150 bis 200° angegeben. Ich habe beobachtet, daß solche langen Reaktionszeiten für die Alkylierung nicht notwendig sind. In allen Fällen erwiesen sich hier Reaktionszeiten zwischen 8 und 15 Min. und Temperaturen um etwa 50° über dem Schmp. des festen 4-Chlor-chinolins am geeignetsten.

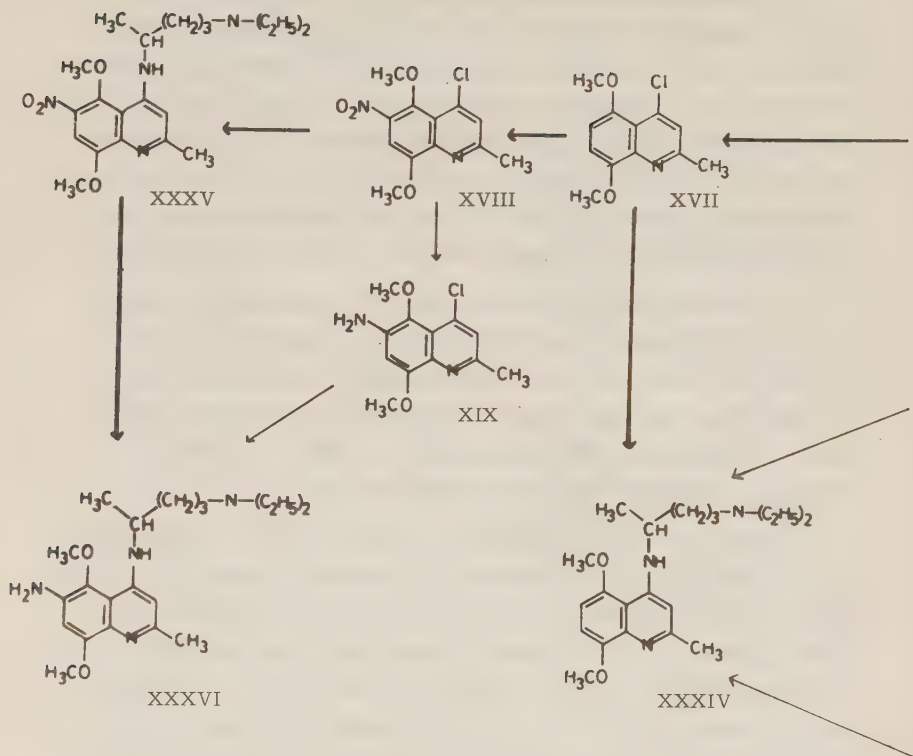
Nach dieser Methode konnte 4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVII) entsprechend Formelschema 4 mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan zum 4-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIV) umgesetzt werden, das dünnschichtchromatographisch auch bei der Reaktion von XXIII mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan nachweisbar war.

4-Chlor-6-nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII) wurde in einer analogen Reaktion allerdings in geringerer Ausbeute zum 6-Nitro-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXV) alkyliert, dessen Hydrierung schließlich 6-Amino-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVI) lieferte, das als Base allerdings so luftempfindlich war, daß sofort das Salz gebildet werden mußte. Aus diesem Grunde kam eine Herstellung von XXXVI aus XIX nicht in Betracht.

In einer für die Darstellung von XXXIV bereits geschilderten Reaktionskette wurden aus Acetessigester und 4-Chlor-2, 5-dimethoxy-anilin (VI) ⁴⁰⁾ sowie 3-Chlor-2, 5-dimethoxy-anilin (X) das 6- (XXXIXa) sowie das 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIXb) synthetisiert. Beide Verbindungen wurden bei der katalytischen Hydrierung zu XXXIV enthalogeniert.

Formelschema 4

	a	b
R ₁	Cl	H
R ₂	H	Cl



In Analogie zur Darstellung des Resochins ¹¹⁾ entstand beim Ringschluß in Diphyl aus dem Kondensationsprodukt von X und Oxal-essigester 7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolincarbonsäure-(2)-äthylester (XL). Dieser wurde mit Natronlauge leicht zur Säure XLI verseift, die in Diphyl decarboxyliert wurde zum 7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (XLII). Mit Phosphoroxychlorid wurde daraus das 4-Chlor-derivat XLIII erhalten, das sich schließlich zum 5.8-Dimethoxy-resochin (XLIV) alkylieren ließ.

5) 4.6-Diamino-chinoline

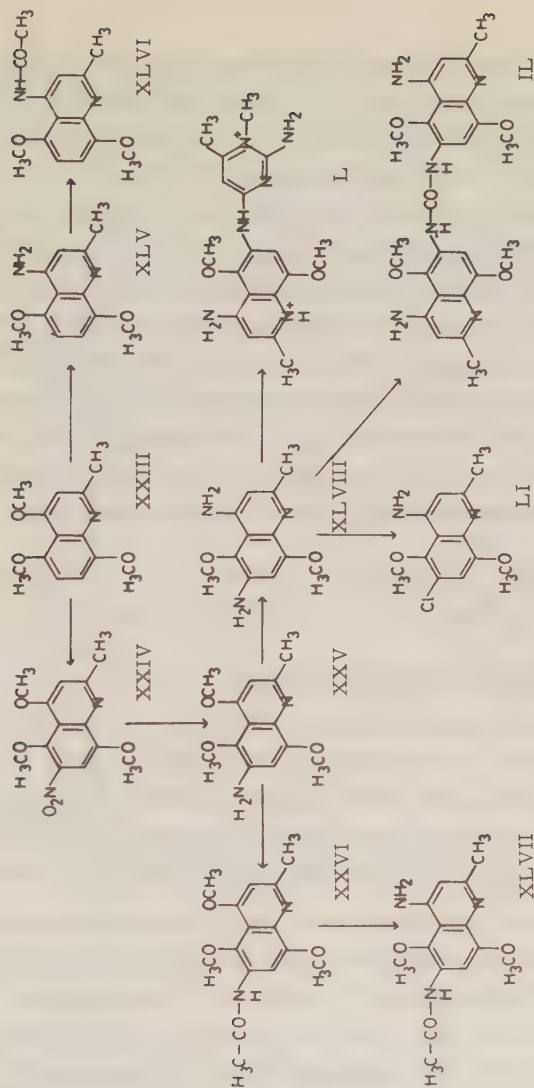
4-Methoxy-chinoline eignen sich im allgemeinen besser als 4-Chlor-chinoline zur Darstellung von primären 4-Amino-chinolinen, wie etwa zur Darstellung des Surfens ²⁷⁾, dessen Synthese zunächst als Modellversuch nachgearbeitet wurde.

Die Einführung der Aminogruppe bewerkstelligte ich mit durchwegs gutem Erfolg in mit Ammoniak gesättigtem Alkohol in einer zu einem Drittel gefüllten Gußstahlbombe von 750 ml Fassungsvermögen bei 110° während 24 Std., an folgenden Beispielen des Formelschemas 5 :

4.5.8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII) $\longrightarrow$ 4-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLV), 6-Amino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV) $\longrightarrow$ 4.6-Diamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII) und 6-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI) $\longrightarrow$ 4-Amino-6-acetamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVII).

XLV ließ sich nur schwer acetylieren, was neben den bekannten, schwach basischen Eigenschaften der tautomeriefähigen 4-Aminogruppe auch auf eine sterische Behinderung durch die 5-Methoxygruppe zurückzuführen sein dürfte.

Formelschema 5



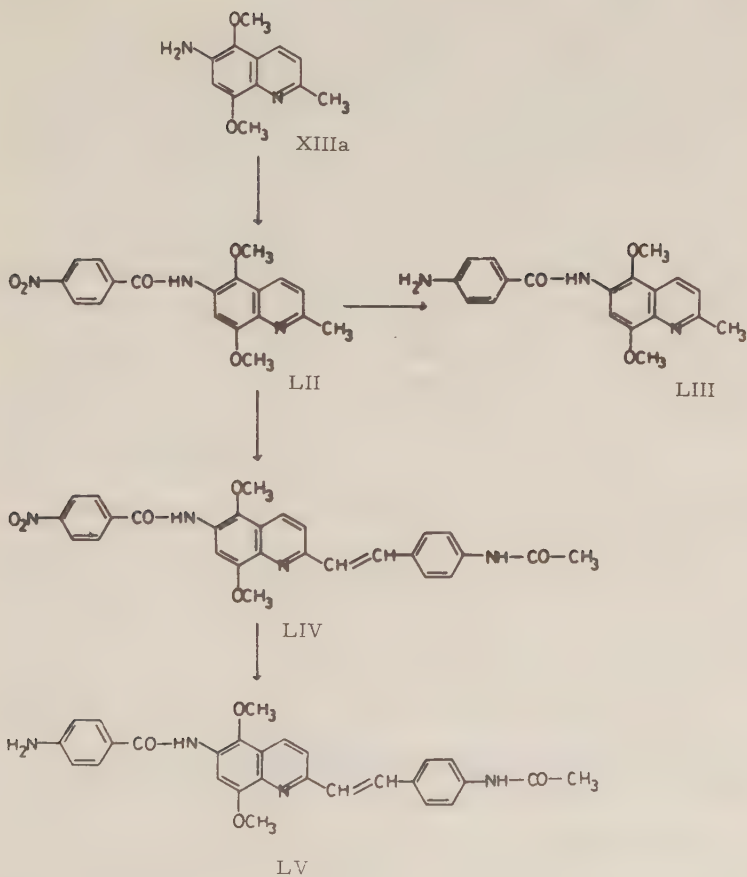
Im XLVIII wurde deshalb erwartungsgemäß mit Phosgen nach dem Beispiel des Surfens nur die 6-Aminogruppe acyliert zu einem 5.8.5'.8'-Tetramethoxy-surfen (IL) mit einer CO-Brücke. Dagegen konnte XLVIII weder mit 2-Amino-4.6-dichlor-1.3.5-triazin noch mit Cyanurchlorid verbrückt werden. Am Dreidingmodell waren durch die 5.8-Dimethoxygruppen nur mehr zwei planare Anordnungen möglich. Diese sterische Behinderung dürfte auch der Grund sein, weshalb XLVIII zwar noch diazotiert werden konnte, aber nicht mehr mit sich selbst gekuppelt werden konnte. Das diazotierte XLVIII konnte ungehindert einer Sandmeyerreaktion zum 6-Chlor-4-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LI) unterworfen werden. Dagegen war die Alkylierung von XLVIII mit 4-Chlor-2-amino-6-methyl-N-methyl-pyrimidiniumjodid wieder sterisch beeinträchtigt.

6) Chinaldyl-stilben-Verbindungen

Bei der Umsetzung von 6-(4'-Amino)-benzoylamino-chinaldinium-methochlorid mit 4-Acetamino-benzaldehyd soll nach ³³⁾ B r o w n i n g die Methylgruppe des Chinaldins zum Chinaldyl-stilben umgesetzt werden und nicht die freie aromatische Aminogruppe zur Schiff'schen Base, deren Bildung ohne Quarternisierung wahrscheinlicher wäre.

Die Acylierung von 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa) nach dem Formelschema 6 mit 4-Nitro-benzoylchlorid gab 6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LII), welches sich leicht zum 6-(4'-Amino)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LIII) reduzieren ließ. Die Kondensation von LII, welches sich offenbar wegen der sterisch hindernden 8-Methoxygruppe nicht methylieren ließ, mit 4-Acetamino-benzaldehyd an der nicht gehinderten 2-Methylgruppe des Chinaldins bereitete länger dauernde Schwierigkeiten. Erst durch Zusatz von Zinkchlorid konnte die Kon-

Formelschema 6



densation zum 6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-chinaldyl-4''-acetamino-stilben (LIV) erzwungen werden. Die Reduktion der Nitrogruppe wurde in Eisessig mit Eisenpulver unter Zusatz von etwas Wasser zum 6-(4'-Amino)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-chinaldyl-4''-acetamino-stilben (LV) mit relativ guter Ausbeute durchgeführt.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Titrationsen der Basen und ihrer Hydrochloride in wasserfreien Lösungsmitteln wurden am Titrigraph, bestehend aus Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1b mit Abschirmsatz und Schreiber SBR 2c, der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, durchgeführt. Als Lösungsmittel für die Basen dienten Eisessig oder Essigsäureanhydrid oder Acetonitril oder Nitromethan, als Lösungsmittel für die Hydrochloride wasserfreier Eisessig, der 1,6 % Quecksilber II-acetat gelöst enthielt. Titriert wurde mit einer n/10 Perchlorsäurelösung in wasserfreiem Dioxan.

Bei den potentiometrischen Halogenidbestimmungen diente als Meßelektrode ein blankes Silberblech und als Bezugselektrode eine gesättigte Kalomelektrode. Unter kräftigem Rühren mit einem Magnetrührer wurde mit n/10 Silbernitratlösung titriert. Zur Anzeige der Spannungsänderung wurde das Universal pH-Meter 22 der Fa. RADIOMETER, Kopenhagen, verwandt. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, bzw. bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung sowie zur Berechnung der Äquivalentgewichte lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach L i n d s t r ö m.

Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben 24 Stdn. über Phosphorpentoxid i. V. bei Zimmertemperatur getrocknet.

Unter Petroläther ist das bei 40-60^o, unter Benzin das bei 60-70^o siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Alkohol 96 prozent. Äthanol, vergällt mit 1 % Petroläther, unter Diphyl eine

Mischung aus 73 g Diphenyläther und 27 g Diphenyl, und unter Diglyme ist 96 prozent. Bis-(2-methoxy-äthyl)-äther zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Alkohol, als Kohle Carbo medicinalis DAB 6 (E.MERCK AG) und als Celite benutzte man Celite 503 (JOHNS-Manville Intern. Corp., New York). Als K u h n-Katalysator verwendete man ein Präparat der Fa. DEGUSSA, Bariumsulfat mit 5 % Palladium, als Raney-Nickel diente "Raney-Nickel gebrauchsfertig" der Farbenfabriken BAYER A.G.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach S t a h l (E.MERCK AG) verwendet. Unter Na-Fluorescein ist eine 0,04 prozent. wäßrige Lösung zu verstehen. Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile. Zur Betrachtung unter dem UV-Licht wurde das Gerät Fluotest-Universal ORIGINAL HANAU der Quarzlampen G.m.b.H. herangezogen wahlweise mit dem Licht der Wellenlänge 254 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 8/30 L und dem Licht der Wellenlänge 360 nm eines Niederdruckbrenners der Type NN 15/30.

Bei der Säulenchromatographie ist unter Aluminiumoxid neutrales Aluminiumoxid stand. nach B r o c k m a n n (E.MERCK AG), unter Aluminiumoxid "sauer" das Präparat der Fa. GIULINI mit der Aktivitätsstufe I, unter Kieselgel ist Kieselgel 0,2 - 0,5 mm für Chromatographie (E.MERCK AG) zu verstehen. Bei der Elution wurden allgemein Fraktionen von 50-100 ml aufgefangen.

Unter Vakuum ist, wenn nichts anderes angegeben, das Vakuum der Wasserstrahlpumpe zu verstehen.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach J e l l e y bestimmt.

Zentrifugiert wurde in einer präparativen STOCK-Zentrifuge, 3000 U/Min.

Zum Eindampfen i. V. verwendete man einen BÜCHI-Rotavapor R, mit einer Wasserbadtemperatur von üblicherweise 60-80°.

Von allen basisch alkylierten Amino-chinolinen wurden die Salze der Naphthalin-1,5-disulfonsäure bereitet, indem eine wäßrige Lösung der Säure zur Base im Molverhältnis 1/1 gegeben wurde. Die wäßrige Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, erneut mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat wieder am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Die Salze wurden über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet.

1) Ausgangsmaterialien

1. 4-Dimethoxy-benzol 56)

In einem 2 l Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 110 g (1 Mol) Hydrochinon unter Rühren in 1 kg (2,5 Mol) 10 prozent. Natronlauge gelöst. Unter Kühlen im Wasserbad wurden 306 g (2,4 Mol) Dimethylsulfat innerhalb von 1 Stde. zugetropft, wobei darauf geachtet wurde, daß die Reaktionstemperatur 40° nicht überschritt. Nachdem alles zugetropft war, wurde die Lösung eine halbe Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die heiße Lösung wurde auf ca. 2 kg zerstoßenes Eis gegossen. Der ausgefallene, weiße Niederschlag wurde abgenutscht, dreimal mit Wasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 131 g (95 % d. Th.) vom Schmp. $54-56^{\circ}$ erhalten (Ausb. Lit.: 95 %, Schmp. Lit.: 56° 56).

2. 5-Dimethoxy-nitrobenzol (I) 57)

In einem 3 l Erlenmeyerkolben wurden 138 g (1 Mol) 1. 4-Dimethoxy-benzol in 550 ml Eisessig gelöst und die Lösung unter Kühlen im Eisbad mit einer Mischung aus 275 ml (4 Mol) 65 prozent. Salpetersäure und 275 ml Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit bildeten sich gelbe Kristalle. Nach 1 Stde. wurde der Ansatz mit 1,4 l Wasser verdünnt. Nach völligem Abkühlen im Eisbad wurde der hellgelbe Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 174 g (95,3 % d. Th.) vom Schmp. $70-71^{\circ}$ erhalten (Ausb. Lit.: 99 %, Schmp. Lit.: $71,5^{\circ}$ 57).

2.5-Dimethoxy-anilin (II)

a) Reduktion mit Eisen: ³⁴⁾ In einem 2 l Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler wurden zu einer gut gerührten Mischung aus 400 g (7,2 Mol) Ferrum reductum, 20 g Eisessig und 800 ml Wasser im siedenden Wasserbad vorsichtig und in kleinen Anteilen 200 g (1,09 Mol) 2.5-Dimethoxy-nitrobenzol (I) gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung 1 Stde. weitergerührt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und durch Wasserdampfdestillation ca. 20 l destilliert. In der Vorlage fiel das Amin in farblosen bis schwach rosa gefärbten Kristallen aus. Das Destillat wurde nach dem Abfiltrieren der Substanz im 3 l Scheidetrichter mit ca. 0,5 l Benzol portionsweise extrahiert. Die Benzolphase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei fiel das Amin in farblosen Kristallen aus. Es wurden insgesamt 150 g (90 % d. Th.) vom Schmp. 80-82° erhalten (Ausb. Lit.: 82 %, Schmp. Lit.: 84° ³⁴⁾).

b) Reduktion mit Hydrazin und Raney-Nickel: In einem 2 l Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 91,5 g (0,5 Mol) 2.4-Dimethoxy-nitrobenzol (I) in 900 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Durch den Tropftrichter wurden 94 ml (1,5 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad 1 Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei fiel das Amin in farblosen Kristallen aus. Es wurde zweimal mit Wasser gewaschen und i. V. über Kalziumchlorid getrocknet. Es wurden 73 g (95 % d. Th.) vom Schmp. 82-84° erhalten (Schmp. Lit.: 84° ³⁴⁾).

2.5-Dimethoxy-acetanilid ³⁴⁾

In einem 1 l Erlenmeyerkolben wurden 153 g (1 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (II) mit 103 g (1,01 Mol) Essigsäureanhydrid übergossen. Es trat Auflösung und starke Erwärmung ein. Nach 5 Min. wurde die Lösung auf 400 g zerstoßenes Eis gegossen. Nachdem alles Eis geschmolzen war, wurde der graue Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 172 g (88,4 % d. Th.) vom Schmp. 90-91° erhalten (Schmp. Lit.: 91° ³⁴⁾).

4-Nitro-2.5-dimethoxy-acetanilid (III) ³⁴⁾

In einem 500 ml Rundkolben wurden 76,5 g (0,5 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (II) in 225 ml Eisessig gelöst, mit 81,5 g (0,8 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt und die Lösung 45 Min. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung in einen 2 l Erlenmeyerkolben gegeben und unter Köhlen im Eisbad mit einer Mischung aus 137,5 ml (2 Mol) 65 prozent. Salpetersäure und 137,5 ml Wasser versetzt. Nach kurzer Zeit bildeten sich gelbe Kristalle. Nach 1 Stde. wurde der Ansatz mit 700 ml Wasser verdünnt. Nach völligem Abkühlen im Eisbad wurde der gelbe Niederschlag abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 109 g (91 % d. Th. bezogen auf II) vom Schmp. 165-166° erhalten (Schmp. Lit.: 164° ³⁴⁾).

4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin (IV) ³⁶⁾

In einem 2 l Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 120 g (0,5 Mol) 4-Nitro-2,5-dimethoxy-acetanilid (III) in 1,2 l Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Durch den Tropftrichter wurden 94 ml (1,5 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad 1 Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei fiel das Amin in grauen Kristallen aus. Es wurde zweimal mit Wasser gewaschen und i. V. über Kalziumchlorid getrocknet. Es wurden 94 g (89 % d. Th.) vom Schmp. 142° erhalten (Schmp. Lit.: 143-145° ³⁶⁾).

4-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (V) ³⁷⁾

In einem 2 l Rundkolben wurden 120 g (0,5 Mol) 4-Nitro-2,5-dimethoxy-acetanilid (III) in 1 l Alkohol gelöst, mit 360 ml konz. Salzsäure versetzt und die Mischung 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 5 l Eiswasser eingerührt und mit konz. Ammoniaklösung die Base gefällt. Nach ca. 1 Stde. wurde der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und auf einem Tonteller getrocknet. Es wurde ein gelbgrünes Pulver in einer Ausbeute von 90 g (91 % d. Th.) vom Schmp. 152-154° erhalten (Schmp. Lit.: 153° ³⁷⁾).

4-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol ⁴⁰⁾

In einem 1 l Becherglas wurden 12,4 g (0,18 Mol) Natriumnitrit in 124 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Unter Rühren und Kühlen im

Eisbad wurde eine Lösung von 19,8 g (0,1 Mol) 4-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (V) in 200 ml Eisessig so langsam zugetropft, daß die Temperatur 10° keinesfalls überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung noch 15 Min. weitergerührt, das Eisbad entfernt und der Nitritüberschuß durch Zugabe von Harnstoff zersetzt. Die Diazoniumsalzlösung wurde unter Rühren mit einem Glasstab langsam zu einer Lösung von 24,8 g (0,25 Mol) Kupfer I-chlorid in 250 ml konz. Salzsäure gegeben und bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung eine halbe Stde. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefgrüne Lösung wurde in 2 l Wasser gegossen. Nach einer halben Stde. wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst, die Lösung über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft und der gelbe Rückstand aus Methanol kristallisiert. Es wurden 14 g (64,5 % d. Th.) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. $144-145^{\circ}$ erhalten (Lit.: $144-145^{\circ}$ ⁴⁰⁾).

4-Chlor-2,5-dimethoxy-anilin (VI) ⁴⁰⁾

In einem 1 l Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 43,5 g (0,2 Mol) 4-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol in 450 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. Durch den Tropftrichter wurden 37,5 ml (0,6 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad 1 Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei fiel das Amin in schwach rosa gefärbten Kristallen aus. Es wurde zweimal mit Wasser gewaschen und i. V. über Kalziumchlorid getrocknet. Es wurden 32 g (85 % d. Th.) vom Schmp. $117-119^{\circ}$ erhalten (Schmp. Lit.: $118-119^{\circ}$ ⁴⁰⁾).

3,5-Dinitro-4-acetoxy-phenol ⁵⁹⁾

In einem 300 ml Erlenmeyerkolben wurden 80 ml (1,6 Mol) rauchende Salpetersäure im Eisbad auf $3-6^{\circ}$ abgekühlt. Unter sehr schnelllem, mechanischem Rühren wurden 19,4 g (0,1 Mol) 1,4-Diacetoxymethylbenzol ⁵⁸⁾ langsam in sehr kleinen Portionen von 0,1 - 0,3 g zugegeben, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur $+8^{\circ}$ nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung noch 20 Min. weitergerührt und dann unter schnelllem Rühren langsam in eine Mischung aus 150 g zerstoßenem Eis und 50 ml Wasser gegossen. Unter Kühlen im Eisbad wurde dieses Gemisch eine halbe Stde. gerührt. Das entstandene gelbe Rohprodukt wurde abgenutscht, zweimal mit 50 ml Eiswasser gewaschen und in 200 ml einer 60° warmen 12 prozent. Natriumacetatlösung gelöst. Es wurde filtriert und das Filtrat mit 2n Schwefelsäure angesäuert. Nach völligem Erkalten wurde der gelbe Niederschlag abgenutscht, zweimal mit 50 ml Eiswasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurden 12,1 g (50 % d. Th.) vom Schmp. $93-94^{\circ}$ erhalten (Ausb. Lit.: 68 %, Schmp. Lit.: 94° ⁵⁹⁾).

2,6-Dinitro-hydrochinon ⁴³⁾

In einem 2 l Rundkolben wurden 121 g (0,5 Mol) Rohprodukt von 3,5-Dinitro-4-acetoxy-phenol in 1,2 l Methanol suspendiert, mit 60 ml konz. Salzsäure versetzt und die Mischung 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand mit Wasser gewaschen, abgenutscht und an der Luft getrocknet. Es wurde ein gelbes Pulver in einer Ausbeute von 98 g (98 % d. Th.) vom Schmp. $132-134^{\circ}$ erhalten (Ausb. Lit.: 95 %, Schmp. Lit.: 134° ⁴³⁾).

2. 6-Dinitro-1. 4-dimethoxy-benzol (VII)

a) Methylierung mit Dimethylsulfat: In einem 1 l Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 30 g (0,15 Mol) 2. 6-Dinitro-hydrochinon und 138 g (1 Mol) trockenes Kaliumkarbonat in 500 ml getrocknetem Aceton suspendiert und die Mischung in einem Infrabad unter Rühren zum Sieden erhitzt. Es wurden 60 g (0,47 Mol) Dimethylsulfat langsam zugetropft und der Ansatz 24 Stdn. unter Rühren am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgesaugt, zweimal mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat mit Wasser unter Rühren auf das zehnfache Volumen verdünnt. Der braune Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gut gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurde aus Alkohol kristallisiert. Es wurden 30 g (88 % d. Th.) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 110-111^o erhalten (Schmp. Lit.: 109-110^o ⁴³⁾).

b) Methylierung mit Diazomethan ⁴³⁾: In einem 200 ml Erlenmeyerkolben wurden 100 ml Äther mit 40 g einer 35 prozent. Kalilauge unterschichtet und im Eis-Kochsalzbad abgekühlt. Unter leichtem Schwenken wurden 10,3 g (0,1 Mol) Nitrosomethylharnstoff so langsam zugegeben, daß die Temperatur 0^o nicht überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde die ätherische Schicht abgetrennt und unter weiterem Kühlen über Rotuli von Kaliumhydroxid getrocknet. Die Diazomethanolösung wurde langsam zu einer im Eis-Kochsalz-Bad gekühlten Lösung von 5 g (25 mMol) 2. 6-Dinitro-hydrochinon in einer Mischung aus 40 ml Äther und 30 ml Methanol zugetropft, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 0^o nicht überschritt. Der Ansatz wurde zur Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert. Aus der Mutterlauge wurde der Äther vorsichtig i. V. abgedampft und die restliche Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt,

mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 4,8 g (84,3 % d. Th.) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 108-110° erhalten (Ausb. Lit.: 88 %, Schmp. Lit.: 109-110°⁴³).

3-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (VIII)

a) Katalytische Hydrierung: 1 g Kuhn-Katalysator wurde in 50 ml Methanol suspendiert und in der PARR-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. 22,8 g (0,1 Mol) 2.6-Dinitro-1.4-dimethoxy-benzol (VII) wurden in 200 ml Methanol suspendiert, der Katalysatorsuspension zugesetzt und das Gemisch unter 4-5 atü hydriert. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 7,2 l (0,3 Mol bei 20°), welche am Druckabfall gemessen wurde, wurde die Hydrierung abgebrochen. Die dunkle Lösung wurde sofort zur Entfernung des Katalysators durch eine Schicht von 2 cm Celite gesaugt, die Schicht mit Methanol nachgewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid, 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Es wurde ein orange gefärbtes Öl erhalten, das langsam zu einer festen Kristallmasse erstarrte. Die Ausbeute an diesem Rohprodukt betrug 16g (81 % d. Th.), welches gewöhnlich gleich weiterverarbeitet wurde. Es konnte aus Cyclohexan kristallisiert werden, wobei 13 g (66 % d. Th.) orange gefärbte Kristalle vom Schmp. 87-89° erhalten wurden (Schmp. Lit.: 87,5-89,5°⁴³).

b) Reduktion mit Zinn II-chlorid⁴³: In einem 1 l Rundkolben wurden 10 g (44 mMol) 2.6-Dinitro-1.4-dimethoxy-benzol (VII)

in 200 ml Alkohol suspendiert, mit einer Lösung von 30 g (0,133 Mol) Zinn II-chlorid in 300 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Alkohol versetzt und das Gemisch 1 Stde. am Rückfluß gekocht. Nach dem Stehen über Nacht wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, in 100 ml Wasser suspendiert und unter Rühren langsam mit 100 ml 20 prozent. Natronlauge versetzt. Es bildete sich ein orangefarbener Niederschlag, der nach 2 Stdn. abgenutscht, mit Wasser nachgewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Dieses Rohprodukt konnte aus Cyclohexan kristallisiert werden. Es wurden 3,3 g (38 % d. Th.) orange gefärbte Kristalle vom Schmp. 87-89° erhalten (Ausb. Lit.: 39 %, Schmp. Lit.: 87,5 - 89,5°⁴³).

3-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol (IX)

16 g (0,08 Mol) Rohprodukt von 3-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (VIII) wurden in 200 ml Eisessig gelöst und zu einer Lösung von 12,4 g (0,18 Mol) Natriumnitrit in 124 ml konz. Schwefelsäure unter Rühren und Kühlen im Eisbad so langsam zugetropft, daß die Temperatur +10° keinesfalls überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung noch 15 Min. weitergerührt, das Eisbad entfernt und der Nitritüberschuß durch Zugabe von Harnstoff entfernt.

Die Diazoniumsalzlösung wurde unter Rühren mit einem Glasstab langsam zu einer Lösung von 24,8 g (0,25 Mol) Kupfer I-chlorid in 250 ml konz. Salzsäure gegeben und bis zur Beendigung der Stickstoffentwicklung eine halbe Stde. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefgrüne Lösung wurde in 2 l Wasser gegossen. Nach einer halben Stde. wurde der entstandene Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Benzol gelöst, die Lösung über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer einge-

dampft und der gelbe Rückstand aus etwa 50-100 ml Methanol kristallisiert. Es wurden 13,3 g (61 % d. Th. bezogen auf VII) vom Schmp. 87-88° erhalten.

3,320 mg Substanz: 0,188 ccm N₂ (741 mm Hg, 24,2°)

C₈H₈ClNO₄ (217,61) Ber.: N = 6,43 %

Gef.: N = 6,34 %

3-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin-hydrochlorid (X)

In einem 500 ml Rundkolben wurden 6 g (27,6 mMol) 3-Chlor-2.5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) in 180 ml Methanol suspendiert, mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt und 6 ml (96 mMol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung zugetropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wurde die Mischung eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Kohle aufgekocht, erneut filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft.

Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in trockenem Äther gelöst und die Lösung mit durch konz. Schwefelsäure getrocknetem Chlorwasserstoff gesättigt. Es bildete sich ein weißer Niederschlag, der abgesaugt und über Rotuli von Kaliumhydroxid i. V. getrocknet wurde. Es wurden 5,7 g (92,4 % d. Th.) vom Schmp. 209-213° (unter Schwarzfärbung) erhalten.

18,6 mg Substanz: 0,842 ml n/10 HClO₄

C₈H₁₁Cl₂NO₂ (224,09) Ber.: Äquivalentgewicht : 224,1

Gef.: Äquivalentgewicht : 220,8

2-Methylen-butanal-(1) 47, 60)

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 50 g (0,5 Mol) 30 prozent. Formaldehydlösung und 40,7 g (0,5 Mol) Dimethylamino-hydrochlorid im Wasserbad bei 70° 1 Stde. gerührt. Unter weiterem Rühren wurden 36 g (0,5 Mol) Butyraldehyd langsam zugetropft und die Mischung anschließend 12 Stdn. am Rückfluß gekocht. Über der wäßrigen Phase schied sich der Aldehyd ab, der abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und bei Normaldruck destilliert wurde. Nach einem kleinen Vorlauf wurde die bei 88-93° konstant siedende Fraktion aufgefangen. Es wurden 32 g (76,2 % d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit erhalten, n_D^{21} : 1,423 (Ausb. Lit. : 73,5 %, Kp Lit. : 91-92°, n_D^{20} Lit. : 1,4205⁶⁰⁾).

2-Methyl-buten-(2)-al-(1) 48)

Alle Operationen wurden unter Stickstoffatmosphäre ausgeführt. In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 29 g (0,5 Mol) Propionaldehyd und 22 g (0,5 Mol) Acetaldehyd in 75 ml Äther im Eisbad auf 8-10° abgekühlt. Unter kräftigem Rühren wurden 7,5 g (20 mMol) 15 prozent. methanolische Kalilauge zugetropft und die Lösung eineinhalb Stdn. weitergerührt. Durch den Tropftrichter wurden zur Neutralisation 1,25 g Eisessig gegeben. Es wurde an der Luft vom ausgefallenen Kaliumacetat schnell abgenutscht, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und unter Stickstoff über eine 20 cm Vigreux-Kolonne destilliert. Nach einer größeren Menge an Vorlauf bis ca. 95° wurde die zwischen 115-118° konstant siedende Fraktion aufgefangen. Es wurden 11 g (26,2 % d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit erhalten, n_D^{20} : 1,445 (Ausb. Lit. : 30 %, Kp Lit. : 118°, n_D^{20} Lit. : 1,4475⁴⁸⁾).

5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) ⁶²⁾

In einem gewogenen 500 ml Rundkolben wurden zu 31,4 g (0,2 Mol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2) ⁶¹⁾ 30 ml konz. Salzsäure gegeben. Die entstandene rotbraune Lösung wurde am Rotationsverdampfer vollständig eingedampft. Die Vollständigkeit des Eindampfens wurde durch Rückwägen des Kolbens festgestellt. Der Rückstand des Hydrochlorids wurde mit 65 ml Orthoameisensäureäthylester und 65 ml absolutem Alkohol übergossen und nach Zusatz von 0,5 g p-Toluolsulfonsäure wurde der Ansatz 72 Stdn. am Rückfluß gekocht, wobei der Kühler durch ein mit Kalziumchlorid gefülltes, gebogenes Trockenrohr verschlossen wurde. Nach dem Erkalten wurde der Alkohol am Rotationsverdampfer abgedampft. Der Rückstand wurde mit etwa 50 ml konz. Natronlauge im Überschuß versetzt, die organische Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abgedampft. Den Rückstand destillierte man unter 18 Torr, wobei die Hauptfraktion konstant bei 120° überging. Es wurden 32 g (70 % d. Th.) einer wasserklaren Flüssigkeit erhalten, n_D^{20} : 1,432 (Ausb. Lit.: 70-75 %, $Kp_{27\text{ mm}}$ Lit.: 127-132°, n_D^{21} Lit.: 1,433 ⁶²⁾).

4-Acetamino-benzaldehyd ⁶⁴⁾

18,2 g (0,15 Mol) 4-Amino-benzaldehyd ⁶³⁾ wurden unter Erwärmen in 70 ml Essigsäureanhydrid gelöst und von den Verunreinigungen abfiltriert. Die klare Lösung wurde mit einer Spatelspitze entwässertem Natriumacetat versetzt und bis fast zum Sieden erhitzt. Die heiße Lösung wurde vorsichtig mit kochendem Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt. Nach ca. 1 Stde. wurde am Rotationsverdampfer ein-

gedampft und der Rückstand in siedendem Wasser gelöst. Nach völligem Erkalten wurden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurden 21 g (85,6 % d.Th.) weißgelbe Kristalle vom Schmp. $154-156^{\circ}$ erhalten (Schmp. Lit.: $154,5 - 155^{\circ 64}$).

2) Basisch alkylierte 6-Amino-chinoline

6-Nitro-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIa) 22)

a) Aus 4-Nitro-2, 5-dimethoxy-acetanilid (III) : In einem 1 l Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 72 g (0,3 Mol) III ⁺⁾ mit 300 ml konz. Salzsäure und 75 ml Wasser unter Rühren eine halbe Stde. im Wasserbad am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden der Suspension 100 ml konz. Salzsäure, 30 ml Wasser und 45 ml (0,6 Mol) technische Arsensäure zugesetzt und die Mischung auf 70° erwärmt. Unter Rühren wurden 48 ml (0,6 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd innerhalb von 3 Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die dunkelrote Lösung mit 3 l Wasser verdünnt und unter Rühren mit 260 ml konz. Ammoniaklösung versetzt. Die Verunreinigungen fielen dadurch zum großen Teil als schwarze Schmierer aus. Es wurden ca. 5 g Kohle zugesetzt, 10 Min. gerührt und filtriert. Das Filtrat, eine klare, rotbraune Lösung vom pH 1, wurde mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abgesaugt und in 1 l Wasser und 45 ml konz. Salzsäure gelöst wurde. Die Lösung wurde nochmal mit ca. 5 g Kohle versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde erneut mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Der ausgefallene, hellgelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen

+) Grünstichige, weniger reine und niedriger schmelzende Chargen lieferten beim Ringschluß nur stark reduzierte Ausbeuten. Da das Umlösen dieser Chargen keine erhebliche Reinigung einbrachte, war es günstiger, derartige Chargen zu entacetylieren und das freie Amin nach b) umzusetzen.

und aus 300 ml Alkohol kristallisiert. Es wurde ein gelbes Kristallpulver in einer Ausbeute von 48 g (64,5 % d. Th.) vom Schmp. 155-156° erhalten (Schmp. Lit.: 155-157°²²).

b) Aus 4-Nitro-2,5-dimethoxy-anilin (V)^{22,47}: Eine Mischung aus 19,8 g (0,1 Mol) V, 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure, 100 ml konz. Salzsäure und 25 ml Wasser wurde im 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 70° erwärmt. 16 ml (0,2 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd wurden innerhalb von eineinhalb Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° weitergerührt. Es wurde auf 50° abgekühlt, mit etwa 1 g Kohle gut durchgerührt und durch eine Nutsche gesaugt. Das Filtrat wurde im Eisbad mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Der ausgefallene, gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Es wurde aus Benzol und anschließend aus etwa 25 ml Glykolmonomethyläther kristallisiert. Es wurden 15 g (60,5 % d. Th.) gelbbraune Kristallnadeln vom Schmp. 155-156° erhalten (Schmp. Lit.: 155-157°²²).

10,2 mg Substanz: 0,407 ml n/10 HClO₄

C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	(248, 24)	Ber.: Äquivalentgewicht : 248, 2
		Gef.: Äquivalentgewicht : 250, 6

6-Amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa)

a) Katalytische Hydrierung von 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIa): 2,5 g Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der PARR-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. 24,8 g (0,1 Mol) XIIa wurden in 150 ml Methanol suspendiert, der Katalysatorsuspension zugesetzt und

unter 4-5 atü bei 20° hydriert. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 7,2 l (0,3 Mol bei 20°), welche am Druckabfall gemessen wurde, war die gegen Ende immer langsamer verlaufende Hydrierung zum Stillstand gekommen. Zur Entfernung des Katalysators wurde sofort durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat sofort mit wenig Kohle aufgekocht sowie heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Es wurde unverzüglich am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein gelbliches, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 19,5 g (89 % d. Th.) vom Schmp. 155-156° erhalten (Schmp. Lit.: 149-151°²²). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein grünlich fluoreszierender Fleck mit R_F 0,33.

b) Reduktion von 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIa) mit Hydrazin und Raney-Nickel:

24,8 g (0,1 Mol) XIIa wurden in 250 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 19 ml (0,3 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde im Wasserbad eineinhalb Stdn. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm Ø, gegeben und die Säule mit Benzol erschöpfend eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurden 17 g (78 % d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 154-156° erhalten (Schmp. Lit.: 149-151°²²).

14,7 mg Substanz:

0,672 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,26)

Ber.: Äquivalentgewicht : 218,3

Gef.: Äquivalentgewicht : 218,8

c) Katalytische Hydrierung von 4-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII) :

2,8 g Kuhn-Katalysator wurden in 15 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 2,82 g (10 mMol) XVIII wurden in 50 ml Methanol suspendiert, der Katalysatorsuspension zugesetzt und bei 20° unter Normaldruck hydriert. Die Hydrierung erfolgte anfangs rasch, später immer langsamer und war nach Aufnahme von 960 ml (40 mMol) Wasserstoff praktisch in 5-6 Stdn. beendet. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm hohe Schicht Celite gesaugt und das Filtrat sofort mit Kohle aufgeköcht, heiß abgenutscht und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Es wurde sofort am Rotationsverdampfer eingedampft. Es hinterblieben rotbraune Kristallblättchen des Hydrochlorids vom Schmp. 199-201°, deren Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, einen Fleck mit R_F 0,33 zeigte, identisch mit dem von 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa), hergestellt nach b).

Das rotbraune Hydrochlorid wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und zweimal mit 25 ml Benzol extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Es hinterblieb ein gelbbrauner, kristalliner Rückstand vom Schmp. 154-156°, dessen Gemisch mit 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa) vom Schmp. 154-156° unverändert bei 154-156° schmolz.

6-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIVa)

12,4 g (0,18 Mol) Natriumnitrit wurden in 125 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad wurde eine Lösung von 21,8 g (0,1 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa) in 300 ml Eisessig so langsam zugetropft, daß die Temperatur $+10^{\circ}$ keinesfalls überschritt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Min. weitergerührt, das Eisbad entfernt und der Nitritüberschuß mit Harnstoff entfernt.

Diese Diazoniumsalzlösung wurde unter Rühren mit einem Glasstab langsam zu einer Lösung von 24,8 g (0,25 Mol) Kupfer I -chlorid in 250 ml konz. Salzsäure gegeben und zur vollständigen Stickstoffentwicklung eine halbe Stde. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefgrüne Lösung wurde in 2 l Wasser gegossen und mit konz. Ammoniaklösung bis pH 8 versetzt. Es bildeten sich silberig glänzende, feine Schuppen in einer tiefblauen Lösung. Nach einer halben Stde. wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Methanol gelöst, mit Kohle aufgeköcht, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei wurde ein farbloses bis gelbgefärbtes, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 19 g (80 % d. Th.) vom Schmp. $111-112^{\circ}$ erhalten.

12,7 mg Substanz:	0,532 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (237,69)	Ber.: Äquivalentgewicht : 237,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 238,7

Umsetzung mit 4-Amino-1-diäthylamino-pentan: 2,3 g (10 mMol)

6-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIVa) wurden mit 3,5 g (22 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan⁶¹⁾ und einer Spatelspitze Kupferpulver im offenen Reagensglas im Ölbad unter Rühren auf 140° erhitzt und 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten. Dann wurde die

Temperatur auf 170° gesteigert und 3 Stdn. gerührt. Es entstand ein dunkel gefärbtes Öl, dessen heiße methanolische Lösung mit Kohle aufgekocht und filtriert wurde. Das Filtrat zeigte im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, neben wenig erwartetem Alkylierungsprodukt, im UV-Licht hellblau fluoreszierender Fleck bei R_F 0,66, hauptsächlich das Ausgangsprodukt mit im UV-Licht blau fluoreszierendem Fleck bei R_F 0,73 sowie zwei weitere dazwischen liegende Flecken.

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVa) 22, 47)

Eine Mischung aus 7,2 g (33 mMol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa), 6,9 g (30 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 150 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im Ölbad auf 175° Innentemperatur erhitzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml Alkohol aufgenommen und bei 50° unter Rühren eine Lösung von 1,14 g (30 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Wasser innerhalb von einer halben Stde. zugetropft. Nach dem Stehen über Nacht wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein dunkelbraunes Öl, wurde in 100 ml 2n Essigsäure gelöst und die Lösung dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung enthielt die größte Menge des nicht umgesetzten Ausgangsproduktes. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säure-

le Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Chloroform und anschließend mit Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Die übrigen Fraktionen wurden erneut chromatographiert. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute 2,5 g (23,3 % d. Th. bezogen auf XI).

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, war die Verbindung mit einer authentischen Vergleichsprobe von S c h ö n h ö f e r (B 505) ²²⁾ identisch mit einem im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,66.

10,95 mg Substanz:	0,596 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ (359,30)	Ber.: Äquivalentgewicht : 179,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 183,7

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure war tief korallenrot gefärbt.

6-Nitro-5,8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIf) ^{22,47)}

Eine Mischung aus 19,8 g (0,1 Mol) 4-Nitro-2,5-dimethoxyanilin (V), 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure, 100 ml konz. Salzsäure und 25 ml Wasser wurde im 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 70° erwärmt. 10 g (0,12 Mol) 2-Methylen-butanal-(1) wurden innerhalb von eineinhalb Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° weitergerührt. Es wurde auf 50° abgekühlt, mit etwa 1 g Kohle gut durchgerührt und durch eine Nutsche gesaugt. Das Filtrat wurde im Eis-

bad mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Der ausgefallene gelbbraune Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet, in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert und das Eluat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton kristallisiert. Es wurden 15 g (57,4 % d. Th.) gelbbraune Kristalle vom Schmp. 126-127° erhalten (Schmp. Lit.: 122-123°²²).

21,3 mg Substanz:	0,825 ml n/10 HClO ₄
C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ (262,27)	Ber.: Äquivalentgewicht : 262,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 258,2

6-Amino-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIIb)²²

26,2 g (0,1 Mol) 6-Nitro-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIb) wurden in 260 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 19 ml (0,3 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad eineinhalb Stdn. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen, die Lösung über eine Säule von Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus reichlichen Mengen eines Lösungsmittelgemisches von Benzol + Petroläther = 1 + 3 kristallisiert. Es wurden 14,2 g (61,4 % d. Th.) braune Kristallblättchen vom Schmp. 116-117° erhalten (Schmp. Lit.: 115-117°²²), welche im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, einen grünlich fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,32 zeigten.

16,4 mg Substanz:

0,716 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232, 28)

Ber.: Äquivalentgewicht : 232, 3

Gef.: Äquivalentgewicht : 229, 1

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XVb) ²²⁾

a) Reduktion in Diglyme : Eine Mischung aus 9,28 g (40 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIIb), 18,5 g (80 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 200 mg Ammoniumchlorid wurde in einem hohen 50 ml Becherglas im vorgeheizten Ölbad 2 Stdn. bei 175° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 50 ml Diglyme aufgenommen. Unter Kühlen im Eisbad wurden dieser Lösung zunächst 80 ml (80 mMol) einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme zugesetzt und dann langsam 13,5 ml (27 mMol) einer 2 m Lösung von Aluminiumchlorid in Diglyme, welche unter Kühlen im Eisbad frisch bereitet worden war. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit 150 ml 2 n Essigsäure kräftig geschüttelt. Dabei bildete sich eine klare, rote Lösung, die dreimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert wurde. Die wäßrige Phase wurde mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Beide Chloroformextrakte enthielten nach dem Dünnschichtchromatogramm sowohl Endprodukt als auch Ausgangsprodukt. Deshalb wurden die beiden Extrakte vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid "sauer", 60 cm, 3 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Aceton und anschließend mit Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, welche dem

Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und eingedampft. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Dabei erstarrte es zu einer glasigen, spröden Masse, welche 8,94 g (60 % d. Th. bezogen auf XIIIb) wog.

Im Dünnschichtchromatogramm erhielt man mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, einen im UV-Licht grünblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,79.

b) Reduktion in wässrigem Alkohol ^{22, 47)}: Eine Mischung aus 2,55 g (11 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-3-äthyl-chinolin (XIIIb), 2,3 g (10 mMol) 5-Diäthylamino-pentan-2-on-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im Ölbad auf 175° Innentemperatur erhitzt und 4 Std. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml Alkohol aufgenommen und bei 50° unter Rühren eine Lösung von 0,38 g (10 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Wasser innerhalb von 15 Min. zugegeben. Nach dem Stehen über Nacht wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Der Rückstand, ein dunkelbraunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm Ø, chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Aceton und anschließend mit Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die anderen Fraktionen wurden erneut chromatographiert. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Dabei erstarrte es zu einer glasigen, spröden Masse, welche 790 mg (21 % d. Th. bezogen auf XI) wog.

7,55 mg Substanz:

0,205 ml n/10 HClO₄

C₂₂H₃₅N₃O₂ (373,54)

Ber.: Äquivalentgewicht : 373,5

Gef.: Äquivalentgewicht : 368,3

Das Salz aus 1 Mol Base + 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure war tief korallenrot gefärbt.

6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethyl-chinolin (XIIc)

Eine Mischung aus 19,8 g (0,1 Mol) 4-Nitro-2,5-dimethoxyanilin (V), 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure, 100 ml konz. Salzsäure und 25 ml Wasser wurde in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 70° erwärmt. 20 g (0,24 Mol) 2-Methyl-buten-(2)-al-(1) wurden innerhalb von eineinhalb Stdn. in einer Stickstoffatmosphäre zugegeben. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° weitergerührt, dann auf 50° abgekühlt, der Ansatz mit etwa 1 g Kohle gut durchgerührt und abgenußt. Das Filtrat wurde im Eisbad mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Nach Absetzen des gebildeten Niederschlags wurde die überstehende wäßrige Lösung abdekantiert und mit Benzol extrahiert. Der Niederschlag wurde in Benzol gelöst. Die Benzollösungen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingedunstet und über eine Säule Aluminiumoxid, 30 cm, 2 cm Ø, chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol erschöpfend eluiert, das Eluat am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedunstet und der gelbe Rückstand aus Cyclohexan kristallisiert. Es wurden 3 g (11,4 % d. Th.) eines gelben, filzigen Pulvers vom Schmp. 123-125° erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm beim Fließmittel, Benzol + Aceton + Pyridin = 20 + 5 + 1, im UV-Licht einen dunklen Fleck vom R_F 0,64 zeigte. Den gleichen R_F -Wert zeigten sowohl XIIa als auch XIIb.

7,35 mg Substanz: 0,284 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (262,27)	Ber.: Äquivalentgewicht : 262,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 258,8

6-Amino-5.8-dimethoxy-2.3-dimethyl-chinolin (XIIIc)

1,3 g (5 mMol) 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2.3-dimethyl-chinolin (XIIC) wurden in 15 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und 0,95 ml (15 mMol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad 15 Min. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Lösung wurde über eine Säule von Aluminiumoxid, 5 cm, 1 cm ϕ , gegeben und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand zweimal aus Cyclohexan kristallisiert. Es wurden 0,55 g (48 % d. Th.) graugrüne, filzige Nadeln vom Schmp. 120-123° erhalten.

10,4 mg Substanz:

0,446 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (232, 28)

Ber.: Äquivalentgewicht : 232,3

Gef.: Äquivalentgewicht : 233,2

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Pyridin = 20 + 5 + 1, wurde ein grünblau fluoreszierender Hauptfleck mit R_F 0,21 unter einem sehr kleinen, fluoreszierenden Nebenfleck mit R_F 0,26 beobachtet. Genau dasselbe Dünnschichtchromatogramm zeigte ein von P. Nickel⁴⁹⁾ über 2-Methyl-acetessigester hergestelltes Produkt vom Schmp. 145-149°. Ein Gemisch dieses Produktes mit dem oben stehenden Produkt vom Schmp. 120-123° schmolz unscharf zwischen 120 und 140°. Sowohl XIIIa als auch XIIIb zeigten im Vergleichschromatogramm die gleiche Fluoreszenz bei gleichen R_F -Werten.

3-(2', 5'-Dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester ⁵³⁾

76,5 g (0,5 Mol) 2,4-Dimethoxy-anilin (II) und 65 g (0,5 Mol) Acetessigester wurden in 750 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und die Lösung am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht, bis nach 2-3 Stdn. die theoretische Menge Wasser abgeschieden war. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Es bildete sich ein dunkles Öl, das beim Stehen über Nacht zu langen Kristallnadeln erstarrte. Das Öl wurde in kochendem Methanol gelöst. Es schieden sich farblose bis schwach rosa gefärbte Kristallblättchen in einer Ausbeute von 105 g (79,4 % d. Th.) vom Schmp. 63-66° ab (Ausb. Lit.: 85-93 % Rohprodukt, Schmp. Lit.: 59-60° ⁵³⁾).

33,9 mg Substanz:	1,27 ml n/10 HClO ₄
C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ (265,31)	Ber.: Äquivalentgewicht : 265,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 267

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVI) ^{43, 53)}

61,2 g (0,4 Mol) 2,5-Dimethoxy-anilin (II) und 52 g (0,4 Mol) Acetessigester wurden mit 5 Tropfen konz. Salzsäure in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht, bis nach 2-3 Stdn. die theoretische Menge Wasser abgeschieden war. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft.

Der Rückstand, ein dunkles Öl, wurde mit 240 g Polyphosphorsäure versetzt, welche aus 120 g Phosphorpentoxid und 120 g 85 prozent. Phosphorsäure frisch bereitet worden war, und das Gemisch blieb

unter gelegentlichem Umschwenken 3 Stdn. bei 110° im Trockenschrank. Das Reaktionsgemisch wurde heiß mit 0,1 l Wasser versetzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus 250 ml konz. Ammoniaklösung und 0,5 kg Eis gegossen. Es bildete sich ein grauer Niederschlag, der nach völligem Abkühlen abgenutscht und aus kochendem Wasser kristallisiert wurde. Es wurde ein farbloses bis graues Kristallpulver in einer Ausbeute von 66 g (75 % d. Th. bezogen auf II) vom Schmp. $216-218^{\circ}$ erhalten (Schmp. Lit.: $210-211^{\circ}$ ^{43, 53}).

18,75 mg Substanz:	0,842 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (219,24)	Ber.: Äquivalentgewicht : 219,2
	Gef.: Äquivalentgewicht : 222,7

4-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVII) ⁴³

50 g (0,23 Mol) 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVI) wurden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter mit 8 ml Wasser gut durchfeuchtet. Zu dieser Mischung wurden langsam 100 ml (1,14 Mol) Phosphoroxychlorid getropft. Unter starker Erwärmung bildete sich eine tiefrote Lösung, die eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht wurde. Nach dem Erkalten wurden sehr langsam ca. 150 ml Wasser zugetropft. Nach völligem Abkühlen wurde die rotbraune Lösung unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 0,5 l konz. Ammoniaklösung, 1 kg Eis und 3 l Wasser gegossen. Es bildete sich ein grauer Niederschlag, der nach einigen Stdn. abgesaugt wurde. Der Niederschlag wurde in 3 l heißem Wasser 1 Stde. lang gerührt, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 100° getrocknet. Es wurde in einem Lösungsmittelgemisch von Benzol + Benzin = 1 + 1 umgelöst. Es wurden 45 g (83 % d. Th.) farblose Kristalle

vom Schmp. 120-123^o erhalten (Ausb. Lit.: 69 %, Schmp. Lit.: 122-123^o 43),

12,05 mg Substanz:

0,505 ml n/10 HClO₄

C₁₂H₁₂ClNO₂ (237,69)

Ber.: Äquivalentgewicht : 237,7

Gef.: Äquivalentgewicht : 238,6

4-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII)

19 g (80 mMol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVII) wurden in 200 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und die Suspension im Eisbad auf unter +5^o abgekühlt. 16,5 ml (0,4 Mol) rauchende Salpetersäure wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad in 50 ml Essigsäureanhydrid so langsam eingetragen, daß die Temperatur +10^o nicht überschritt. Diese Lösung wurde unter Kühlen im Eisbad und Rühren mit einem Glasstab so langsam zur Suspension gegeben, daß die Temperatur +10^o nicht überschritt. Es wurde zur Vervollständigung der Reaktion so lange im Eisbad gehalten, bis nach etwa 1/2 Stde. völlige Lösung eingetreten war. Die Lösung wurde in einem 2 l Becherglas mit Eis und konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt, wobei dafür gesorgt wurde, daß stets Eis vorhanden war und die Temperatur von +20^o nicht überschritten wurde. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der abgesaugt und getrocknet wurde. Nach völligem Trocknen wurde in Benzol aufgenommen, über eine Säule von Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm Ø, chromatographiert und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Es hinterblieb ein gelbes Pulver in einer Ausbeute von 12 g (53 % d. Th.) vom Schmp. 191-192^o. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein blauer Fleck mit R_F 0,85.

32,8 mg Substanz:	1,167 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (282,68)	Ber.: Äquivalentgewicht : 282,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 281,1

4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIX)

5,64 g (20 mMol) 4-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII) wurden in 100 ml Methanol suspendiert und mit einer Lösung von 22,5 g (0,1 Mol) Zinn II-chlorid in 50 ml konz. Salzsäure versetzt. Es trat augenblickliche Lösung ein, wobei sich die Lösung unter Erwärmen rot färbte. Es wurde 15 Min. am Rückfluß gekocht und der Ansatz anschließend mit 100 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde die gebildete Suspension in 200 ml 8 n Natronlauge eingerührt. Dabei bildete sich ein brauner Niederschlag, der nach völligem Erkalten abgenutscht und im Trockenschrank getrocknet wurde. Das Rohprodukt wurde in Aceton mit einer Spatelspitze Kohle heiß gelöst, die gekochte Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein gelbes, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 3,6 g (71,5 % d. Th.) vom Schmp. $170-172^\circ$ (unter Schwarzfärbung) erhalten, welches im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein einen Fleck mit R_F 0,66 zeigte.

14,4 mg Substanz:	0,571 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (252,70)	Ber.: Äquivalentgewicht : 252,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 252,2

4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXI)

a) Aus 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIX):

Die Lösung von 1,26 g (5 mMol) XIX in ca. 5 ml Essigsäureanhydrid blieb unter gelegentlichem Umschwenken 5-10 Min. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid hydrolysiert, indem mit Wasser auf das dreifache Volumen verdünnt und so lange feste Soda zugefügt wurde, bis ein pH von 6-7 erreicht war. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde ein farbloses, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 1,2 g (81,5 % d. Th.) vom Schmp. 186-188° erhalten.

21 mg Substanz:

0,721 ml n/10 HClO₄

C₁₄H₁₅ClN₂O₃ (294,74) Ber.: Äquivalentgewicht : 294,7

Gef.: Äquivalentgewicht : 291,3

b) Aus 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX):

2,76 g (10 mMol) XX wurden mit 10 ml (0,11 Mol) Phosphoroxychlorid und 5 Tropfen Wasser 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Die entstandene dunkelrote Lösung wurde vorsichtig mit 15 ml Wasser und anschließend mit Ammoniaklösung bis pH 7-8 versetzt. Es wurde mit 50 ml Chloroform extrahiert, die organische Phase filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 15 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 20 Min. am Rückfluß gekocht. Es wurde sofort mit 10 ml Wasser und nach dem Erkalten mit Ammoniaklösung bis pH 7-8 versetzt. Es entstand ein bräunlicher Niederschlag, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Er wurde in kochendem Methanol gelöst, die Lösung mit Kohle aufgeköcht, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Es hinterließ wenig fast farbloses Pulver vom Schmp. 186-188°⁴⁹⁾, dessen Dünn-

schichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Tri-äthylamin = 20 + 20 + 1, nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht einen blauen Fleck mit R_F 0,52 zeigte, identisch mit dem von XXI vom Schmp. 186-188⁰, das durch Acetylieren von XIX erhalten worden war. Ein Gemisch dieser beiden Substanzen schmolz unverändert.

3-(4'-Acetamino-2'. 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester

42 g (0,2 Mol) 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin (IV) und 26 g (0,2 Mol) Acetessigester wurden in 400 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und die Lösung am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht, bis die theoretische Menge Wasser in etwa 5 Stdn. abgeschieden war. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde aus kochendem Isopropanol kristallisiert. Dabei wurden schwach rosa gefärbte Kristallnadeln in einer Ausbeute von 45 g (70 % d. Th.) vom Schmp. 120-122⁰ erhalten ⁴⁹⁾.

30,5 mg Substanz:

0,947 ml n/10 HClO₄

C₁₆H₂₂N₂O₅ (322,36)

Ber.: Äquivalentgewicht : 322,4

Gef.: Äquivalentgewicht : 322,1

6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX)

32,2 g (0,1 Mol) 3-(4'-Acetamino-2'. 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester wurden im 250 ml Rundkolben in 100 g Diphyl gelöst, die Lösung im vorgeheizten Ölbad rasch auf 245⁰ Innentempera-

tur erhitzt und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen bildete sich bereits ein Niederschlag. Es wurde mit Petroläther auf das doppelte Volumen verdünnt und zur vollständigen Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Petroläther und anschließend mit wenig Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Es wurde ein gelbes bis farbloses Kristallpulver in einer Ausbeute von 18 g (65,5 % d. Th.) vom Schmp. 272-276° (unter Schwarzfärbung) erhalten⁴⁹).

12 mg Substanz:	0,428 ml n/10 HClO ₄
C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄ (276, 29)	Ber.: Äquivalentgewicht : 276, 3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 280, 4

4-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXII)

2,52 g (10 mMol) 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIX), 4,6 g (20 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in 50 ml Diglyme 2 Stdn. im Ölbad bei ca. 170° am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden der dunklen Lösung 20 ml (20 mMol) einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit Wasser auf das eineinhalbfache Volumen verdünnt, kräftig geschüttelt und am Rotationsverdampfer im kochenden Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm Ø, chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Aceton und dann mit Methanol eluiert. Die späteren Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein gelbbraunes Öl erhalten,

das nach dem Trocknen i. V. über Phosphorpentoxid 2,95 g (75 % d. Th.) wog. Im Dünnschichtchromatogramm wurde mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht ein blauer Fleck mit R_F 0,50 erhalten.

9,95 mg Substanz:	0,257 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (393,96)	Ber.: Äquivalentgewicht : 394
	Gef.: Äquivalentgewicht : 387,2

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure war kirschrot gefärbt.

Katalytische Hydrierung von 4-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXII):

500 mg Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 500 mg XXII wurden in 50 ml Methanol gelöst und die Lösung der Suspension des Katalysators zugesetzt. Es wurde unter Normaldruck bei 20° über Nacht hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wurde nicht gemessen. Zur Entfernung des Katalysators wurde durch eine 2 cm hohe Schicht von Celite gesaugt. Das Filtrat wurde sofort mit wenig Kohle aufgeköcht und heiß filtriert. Im Dünnschichtchromatogramm der methanol. Lösung war mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,5 vorhanden, welcher identisch war mit dem von XVa.

4.5.8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII)

Eine Mischung aus 48 g (0,22 Mol) 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVI), 32 g (0,25 Mol) Dimethylsulfat und 200 ml Toluol wurde im Ölbad unter Rühren auf 120° erhitzt und so lange am Rückfluß gekocht, bis sich ein einheitliches, schwarzbraunes Öl gebildet hatte. Das überstehende Toluol wurde abgegossen. Der Rückstand wurde mit 192 ml 35 prozent. Natronlauge und 640 ml Wasser versetzt und auf 100° erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde so lange gerührt, bis sich ein einheitlicher, grauer Niederschlag gebildet hatte. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde ein fast farbloses Pulver in einer Ausbeute von 46 g (90 % d. Th.) vom Schmp. 169-171° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,64.

20,25 mg Substanz:

0,862 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233,27)

Ber.: Äquivalentgewicht : 233,3

Gef.: Äquivalentgewicht : 234,9

6-Nitro-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIV)

18,6 g (80 mMol) 4.5.8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII) wurden in 200 ml Essigsäureanhydrid suspendiert und die Suspension im Eisbad auf unter +5° abgekühlt. 16,5 ml (0,4 Mol) rauchende Salpetersäure wurden unter Kühlen im Eis-Kochsalz-Bad in 50 ml Essigsäureanhydrid so langsam eingetragen, daß die Temperatur +10° nicht überschritt. Diese Lösung wurde unter Kühlen im Eis

bad und Rühren mit einem Glasstab so langsam zur Suspension gegeben, daß die Temperatur $+10^{\circ}$ nicht überschritt. Es wurde zur Vervollständigung der Reaktion so lange im Eisbad gehalten, bis nach etwa $1/2$ Stde. völlige Lösung eingetreten war. Die Lösung wurde in einem 2 l Becherglas mit Eis und konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt, wobei dafür gesorgt wurde, daß stets Eis vorhanden war und die Temperatur von 20° nicht überschritten wurde. Es entstand ein feiner Niederschlag, der abzentrifugiert und anschließend abgenutscht wurde. Nach völligem Trocknen bei $25-30^{\circ}$ wurde in heißem Benzol gelöst, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei wurde ein gelbes Pulver in einer Ausbeute von 16 g (72,2 % d. Th.) vom Schmp. $218-219^{\circ}$ erhalten. Umlösen in Methanol lieferte kleine, filzige Nadeln vom gleichen Schmp.

16,35 mg Substanz:	0,587 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ (278,26)	Ber.: Äquivalentgewicht : 278,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 278,5

6-Amino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV)

2,8 g Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der PARR-Hydrierapparatur bis zur Schwarzfärbung hydriert. 14 g (50 mMol) 6-Nitro-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIV) wurden in 100 ml Methanol suspendiert, der Katalysatorsuspension zugesetzt und unter 4-5 atü bei 20° hydriert. Nach einer Wasserstoffaufnahme von 3,6 l ($0,15$ Mol bei 20°), welche am Druckabfall gemessen wurde, war die gegen Ende immer langsamer verlaufende Hydrierung zum Stillstand gekommen. Zur Entfernung des Katalysators wurde sofort durch eine 2 cm hohe Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat

sofort mit wenig Kohle aufgekocht, sowie heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Es wurde unverzüglich am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft. Es wurde ein gelbliches, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 11 g (88 % d. Th.) vom Schmp. 230-231° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, war im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,43 zu sehen, welcher sich mit p-Dimethylamino-benzaldehyd gelb färbte.

20,4 mg Substanz:

0,81 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (248,28)

Ber.: Äquivalentgewicht : 248,3

Gef.: Äquivalentgewicht : 251,9

6-Acetamino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI)

a) Aus 6-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV):

Die Lösung von 2,48 g (10 mMol) XXV in 25 ml Essigsäureanhydrid wurde eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vorsichtig mit konz. Ammoniaklösung unter Eiskühlung bis pH 7-8 versetzt. Es entstand eine braune Lösung, die mit Chloroform extrahiert wurde. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, die Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein fast farbloses Pulver in einer Ausbeute von 1,6 g (55,2 % d. Th.) vom Schmp. 195-201° erhalten. Dessen Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte neben einem im UV-Licht blau fluoreszierenden Hauptfleck mit R_F 0,43 für

6-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI) noch einen zweiten im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Nebenfleck mit R_F 0,12.

Das Pulver wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid, 20 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol und anschließend mit Chloroform erschöpfend eluiert. Die ersten Fraktionen enthielten nur 6-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI). Sie wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein farbloses, pulveriges Kristallisat vom Schmp. 202-204° erhalten.

19,5 mg Substanz:

0,676 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (290,32)

Ber.: Äquivalentgewicht : 290,3

Gef.: Äquivalentgewicht : 288,5

Aus den letzten Fraktionen der Säulenchromatographie wurde in sehr geringer Menge eine Substanz vom Schmp. 272-276° erhalten, die im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, einen Fleck mit R_F 0,12 gab, identisch mit dem von 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX) vom Schmp. 272-276°. Ein Gemisch beider Substanzen schmolz unverändert bei 272-276°.

b) Aus 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XX): Eine Mischung aus 2,76 g (10 mMol) XX, 1,45 g (11,5 mMol) Dimethylsulfat und 9 ml Toluol wurde im Ölbad unter Rühren auf 120° erhitzt und 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Es schied sich am Boden ein schwarzbraunes Öl ab. Nach dem Abkühlen wurde das überstehende Toluol abgegossen. Der Rückstand wurde mit 12 ml 35 prozent. Natronlauge und 40 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde auf 100° erhitzt und eine kurze Zeit bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform extra-

hiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, über eine Säule von Aluminiumoxid, 10 cm, 1 cm ϕ , gegeben und die Säule erschöpfend mit Benzol eluiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer stark eingeeengt. Dabei bildete sich in geringer Menge ein weißer, kristalliner Niederschlag, der abgenußt und getrocknet wurde.

Die Substanz mit dem Schmp. 202-204⁰ stimmte im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, mit dem im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,43 überein mit dem von XXVI mit dem Schmp. 202-204⁰, das durch Acetylieren von XXV erhalten worden war. Ein Gemisch der beiden Substanzen schmolz unverändert bei 202-204⁰.

6-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVII)

a) Kondensation ohne Lösungsmittel: Eine Mischung aus 2,73 g (11 mMol) 6-Amino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV) 2,3 g (10 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im Ölbad auf 175⁰ Innentemperatur erhitzt und 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 50 ml Methanol aufgenommen und zu der Lösung bei 50⁰ unter Rühren eine Lösung von 0,38 g (10 mMol) Natriumborhydrid in 50 ml Wasser innerhalb von 15 Min. zugetropft. Nach dem Stehen über Nacht wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein schwarzbraunes Öl, wurde in 50 ml 2n Essigsäure gelöst und die Lo

sung dreimal mit 25 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umgesetztes Ausgangsprodukt. Die wäßrige Phase wurde mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit 25 ml Chloroform extrahiert. Diese Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein schwarzbraunes Öl, wurde in einem Gemisch von Benzol + Chloroform = 1 + 1 aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit dem Gemisch Benzol + Chloroform = 1 + 1, dann mit Chloroform und anschließend mit Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Die anderen Fraktionen wurden erneut chromatographiert. Es wurde ein dunkelbraunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute wog 622 mg (16 % d. Th. bezogen auf XI).

b) Kondensation und Reduktion in Diglyme: 2,48 g (10 mMol) 6-Amino-4,5,8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV), 4,6 g (20 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurden in 50 ml Diglyme 2 Stdn. im Ölbad bei ca. 170° am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden der dunklen Lösung 20 ml (20 mMol) einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit Wasser auf das eineinhalbfache Volumen verdünnt, kräftig geschüttelt und am Rotationsverdampfer im kochenden Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Aceton und dann mit Methanol eluiert. Die späteren Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein gelbbraunes Öl erhalten, das nach dem Trocknen i. V.

über Phosphorpentoxid 2,83 g (73 % d. Th.) wog. Im Dünnschicht-chromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein hellblau fluoreszirender Fleck mit R_F 0,46.

15,85 mg Substanz:

0,398 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ (389,54)

Ber.: Äquivalentgewicht : 389,5

Gef.: Äquivalentgewicht : 398,3

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure war rotbraun gefärbt.

7-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin

21,7 g (0,1 Mol) 3-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol (IX)

wurden in 0,5 l Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. 19 ml (0,3 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung wurden langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft.

Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 100 ml Wasser, 100 ml konz. Salzsäure und 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure aufgenommen und in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 70° erhitzt. 20 ml (0,25 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd wurden innerhalb von eineinhalb Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° weitergerührt. Dann wurde auf 50° abgekühlt, mit etwa 1 g Kohle gut durchgerührt und abgesaugt. Das Filtrat wurde im Eisbad mit konz. Ammoniak

lösung bis pH 6 versetzt. Nach dem Absetzen des gebildeten Niederschlags wurde die darüberstehende wäßrige Lösung abdekantiert und mit Benzol extrahiert. Der Niederschlag wurde in Benzol gelöst. Die Benzollösungen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingengt und über eine Säule von Aluminiumoxid, 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol erschöpfend eluiert, das Eluat am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand in wenig kochendem Alkohol aufgenommen. Nach dem Animpfen und Stehen über Nacht im Kühlschrank wurden die gebildeten farblosen Kristallnadeln abgenutscht und mit Benzin gewaschen. Es wurden 8 g (33,6 % d. Th. bezogen auf IX) vom Schmp. 97-98° erhalten.

19,63 mg Substanz:	0,829 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ (237,69)	Ber.: Äquivalentgewicht : 237,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 236,8

7-Chlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII)

40 ml (0,8 Mol) wasserfreie Salpetersäure, d 1,52, wurden in einem niedrigen 250 ml Becherglas auf einem Magnetrührer im Eisbad auf unter +5° abgekühlt. Unter sehr schnellem Rühren wurden 11,9 g (50 mMol) feingepulvertes 7-Chlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin langsam in 50-100 mg Portionen von einer horizontal darüber befestigten Glasplatte mit dem Spatel hineingestreut, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur unter +10° blieb. Nach der etwa 1 Stde. dauernden Zugabe wurde noch 20 Min. weitergerührt und dann auf ca. 100 g zerstoßenes Eis gegossen. Die klare Lösung wurde mit konz. Ammoniaklösung bis pH 7-8 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Er wurde in Benzol

aufgenommen und die Lösung über eine Säule von Aluminiumoxid, 15 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert und das Eluat am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei wurden blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 117-118^o in einer Ausbeute von 7,5 g (52,8 % d. Th.) erhalten.

20,9 mg Substanz:

0,739 ml n/10 HClO₄

C₁₂H₁₁ClN₂O₄ (282,68)

Ber.: Äquivalentgewicht : 282,7

Gef.: Äquivalentgewicht : 282,8

Katalytische Hydrierung von 7-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII): 0,5 g Kuhn-Katalysator wurden

in 15 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 0,7 g (2,5 mMol) 7-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII) wurden in 50 ml Methanol suspendiert und diese Suspension der Katalysatorsuspension zugesetzt. Die Hydrierung unter Normaldruck bei 20^o erfolgte anfangs rasch, dann immer langsamer und war nach einer Wasserstoffaufnahme von 240 ml (10 mMol) praktisch beendet. Es wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat sofort mit wenig Kohle aufgeköcht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Im Dünnschichtchromatogramm der methanolischen Lösung war mit dem Fließmittel, Benzol + Triäthylamin = 10 + 1, ein im UV-Licht blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,16 für 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa) zu sehen neben einem erst nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht blauen Fleck mit R_F 0,73. Die methanolische Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in Benzol aufgenommen und die Lösung über eine Säule von Aluminiumoxid, 20 cm, 1 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert.

Aus den ersten Fraktionen wurde beim Eindampfen sehr wenig einer kristallinen Substanz vom Schmp. $85-93^{\circ}$ erhalten. Diese wurde in Methanol mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat eingedampft. Dabei hinterblieben farblose Kristalle vom Schmp. $101-102^{\circ}$, die im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Triäthylamin = 10 + 1, nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht einen blauen Fleck mit R_F 0,73 gaben, identisch mit dem von 7-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIX) vom Schmp. $101-102^{\circ}$. Ein Gemisch dieser beiden Substanzen schmolz unverändert bei $101-102^{\circ}$.

Aus den letzten Fraktionen wurde durch Eindampfen eine gelbe, kristalline Substanz vom Schmp. $154-156^{\circ}$ erhalten, die im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, einen im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,33 ergab, identisch mit dem von XIIIa vom Schmp. $154-156^{\circ}$. Ein Gemisch der beiden Substanzen schmolz unverändert bei $154-156^{\circ}$.

7-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIX)

Die Suspension von 14,1 g (50 mMol) 7-Chlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVIII) in 250 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 56,2 g (0,25 Mol) Zinn II-chlorid in 125 ml konz. Salzsäure versetzt. Es trat augenblickliche Lösung ein, wobei sich die Lösung unter Erwärmen rot färbte. Es wurde 15 Min. am Rückfluß gekocht und die Lösung anschließend mit 250 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde die Suspension in 500 ml 8 n Natronlauge eingerührt. Dabei bildete sich ein beigefarbener Niederschlag, der nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und getrocknet wurde. Er wurde in Alkohol heiß gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsver-

dampfer eingedampft. Es wurden 10,4 g (82,5 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 101-102° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein ein blauer Fleck mit R_F 0,89.

14,4 mg Substanz:	0,567 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (252,70)	Ber.: Äquivalentgewicht : 252,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 254,0

7-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXX)

Eine Mischung aus 2,52 g (10 mMol) 7-Chlor-6-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIX), 2,3 g (10 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad 2 Stdn. bei 150° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 10 ml Diglyme aufgenommen. Unter Kühlen im Eisbad wurden dieser Lösung 10 ml (10 mMol) einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme zugesetzt und dann langsam 1,7 ml (3,4 mMol) einer 2m Lösung von Aluminiumchlorid in Diglyme, welche unter Kühlung im Eisbad frisch bereitet worden war. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit 20 ml 2n Salzsäure und 20 ml Wasser kräftig geschüttelt. Dabei bildete sich eine klare, rote Lösung, die im Flüssigkeitsextraktor über Nacht mit Chloroform extrahiert wurde. Die organische Phase enthielt die größte Menge des Ausgangsproduktes. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Diese Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrock-

net, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Benzol + Aceton = 1 + 1, mit Aceton und schließlich mit Methanol erschöpfend eluiert. Die letzten Fraktionen, die dünnschichtchromatographisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein goldgelbes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Dabei erstarrte es zu einer glasigen, spröden Masse. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute 686 mg (17,4 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht ein blauer Fleck mit R_F 0,78.

6,4 mg Substanz:

0,321 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (393,96)

Ber.: Äquivalentgewicht : 197,0

Gef.: Äquivalentgewicht : 199,4

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure war gelb gefärbt.

Katalytische Hydrierung von 7-Chlor-6-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXX)

500 mg Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 500 mg XXX wurden in 50 ml Methanol gelöst und diese Lösung der Katalysatorsuspension zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wurde nicht gemessen. Es wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt

und das Filtrat sofort mit wenig Kohle aufgeköcht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Im Dünnschichtchromatogramm der methanolischen Lösung mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, erhielt man einen im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,5, identisch mit dem von XVa.

3) Basisch alkylierte 7-Amino-chinoline

7-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIa)

16 g (0,08 Mol) Rohprodukt von 3-Nitro-2.5-dimethoxyanilin (VIII) wurden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser, 100 ml konz. Salzsäure und 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure aufgenommen und in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 65° erhitzt. 16 ml (0,24 Mol) frisch destilliertes Acrolein wurden innerhalb von eineinhalb Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 65° weitergerührt. Dann wurde auf 50° abgekühlt, mit etwa 1 g Kohle gut durchgerührt und abgenutscht. Das Filtrat wurde im Eisbad mit konz. Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Nach dem Absetzen des gebildeten Niederschlags wurde die wäßrige Lösung abdekantiert und mit Benzol extrahiert. Der Niederschlag wurde in Benzol gelöst. Die Benzollösungen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingengt und über eine Säule von Aluminiumoxid, 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule

wurde mit Benzol erschöpfend eluiert, das Eluat am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Es wurden 6,5 g (27,8 % d. Th. bezogen auf VII) goldgelbe Nadeln vom Schmp. 151-152° erhalten.

39,74 mg Substanz:

1,68 ml n/10 HClO₄

C₁₁H₁₀N₂O₄ (234, 21)

Ber.: Äquivalentgewicht : 234, 2

Gef.: Äquivalentgewicht : 236, 6

7-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIIa)

Die Suspension von 4,68 g (20 mMol) 7-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIa) in 100 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 22,6 g (0,1 Mol) Zinn II-chlorid in 50 ml konz. Salzsäure versetzt. Es trat augenblickliche Lösung ein, wobei sich die Lösung unter Erwärmen rot färbte. Es wurde 15 Min. am Rückfluß gekocht und die Lösung anschließend mit 100 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde die Suspension in 200 ml 8 n Natronlauge eingerührt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Methanol heiß gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurden 3,1 g (76 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 157-159° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,2.

19,98 mg Substanz:

0,963 ml n/10 HClO₄

C₁₁H₁₂N₂O₂ (204, 23)

Ber.: Äquivalentgewicht : 204, 2

Gef.: Äquivalentgewicht : 207, 5

7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-
chinolin (XXXIIIa)

Eine Mischung aus 2,04 g (10 mMol) 7-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin (XXXIIa), 4,6 g (20 mMol) 5-Diäthylamino-pentanon-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad 2 Stdn. bei 180° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 10 ml Diglyme aufgenommen. Unter Kühlen im Eisbad wurden der Lösung 20 ml (20 mMol) einer 1 m Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme und langsam 3,4 ml (6,8 mMol) einer 2 m Lösung von Aluminiumchlorid in Diglyme, welche unter Kühlen im Eisbad frisch bereitet worden war, zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit 20 ml 2n Salzsäure und 20 ml Wasser kräftig geschüttelt. Dabei bildete sich eine klare, rote Lösung, die mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert wurde. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Aceton und anschließend mit Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur alkyliertes Produkt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 451 mg (13 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein grüngelb fluoreszierender Fleck mit R_F 0,33.

10,57 mg Substanz: 0,303 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (345,49) Ber.: Äquivalentgewicht : 345,5
Gef.: Äquivalentgewicht : 348,8

Das Salz aus 1 Mol Base + 1 Mol Naphthalin-1.5-disulfon-
säure war kirschrot gefärbt.

7-Nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIb)

16 g (0,08 Mol) Rohprodukt von 3-Nitro-2.5-dimethoxy-
anilin (VIII) wurden in einem Gemisch aus 100 ml Wasser, 100 ml
konz. Salzsäure und 15 ml (0,2 Mol) technischer Arsensäure aufge-
nommen und in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rührer, Rückfluß-
kühler und Tropftrichter im Wasserbad unter Rühren auf 70° erhitzt.
20 ml (0,25 Mol) frisch destillierter Crotonaldehyd wurden innerhalb
von eineinhalb Stdn. zugetropft. Es wurde noch 2 Stdn. bei 70° wei-
tergerührt. Dann wurde auf 50° abgekühlt, mit etwa 1 g Kohle gut
durchgerührt und abgenutscht. Das Filtrat wurde im Eisbad mit konz.
Ammoniaklösung bis pH 6 versetzt. Nach dem Absetzen des gebildeten
Niederschlags wurde die wäßrige Lösung abdekantiert und mit Benzol
extrahiert. Der Niederschlag wurde in Benzol gelöst. Die Benzollösungen
wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, am Ro-
tationsverdampfer auf ca. 50 ml eingeeengt und über eine Säule von Alu-
miniumoxid, 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde
mit Benzol erschöpfend eluiert, das Eluat am Rotationsverdampfer ein-
gedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Es wurde ein
gelbes, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 7 g (28,2 % d. Th.
bezogen auf VII) vom Schmp. 147-149° erhalten.

32,08 mg Substanz: 1,305 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ (248,24)	Ber.: Äquivalentgewicht : 248,24
	Gef.: Äquivalentgewicht : 245,82

7-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIb)

Die Suspension von 7,44 g (30 mMol) 7-Nitro-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIb) in 150 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 33,8 g (0,15 Mol) Zinn II-chlorid in 75 ml konz. Salzsäure versetzt. Es trat augenblickliche Lösung ein, wobei sich die Lösung unter Erwärmen rot färbte. Es wurde 15 Min. am Rückfluß gekocht und die Lösung anschließend mit 150 ml Wasser versetzt. Nach dem Erkalten wurde die Suspension in 300 ml 8n Natronlauge eingerührt. Der dabei entstandene Niederschlag wurde nach dem Stehen über Nacht abgesaugt und getrocknet. Das Rohprodukt wurde in Methanol heiß gelöst, die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein gelbes Pulver in einer Ausbeute von 5,3 g (81,2 % d.Th.) vom Schmp. 128-130° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,31.

22,67 mg Substanz: 1,044 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218,26) Ber.: Äquivalentgewicht : 218,3
Gef.: Äquivalentgewicht : 217,2

7-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIIb)

Eine Mischung aus 2,18 g (10 mMol) 7-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIIb), 4,6 g (20 mMol) 5-Diäthylaminopentan-(2)-diäthylketal (XI) und 50 mg Ammoniumchlorid wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad 2 Stdn. bei 170° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 10 ml Diglyme auf-

genommen. Unter Kühlen im Eisbad wurden der Lösung 20 ml (20 mMol) einer 1 M Lösung von Natriumborhydrid in Diglyme und langsam 3,4 ml (6,8 mMol) einer 2 M Lösung von Aluminiumchlorid in Diglyme, welche unter Kühlen im Eisbad frisch bereitet worden war, zugesetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Suspension mit 20 ml 2n Salzsäure und 20 ml Wasser kräftig geschüttelt. Dabei bildete sich eine klare, rote Lösung, die auf pH 3-4 gebracht wurde und im Flüssigkeitsextraktor über Nacht mit Chloroform extrahiert wurde. Die organische Phase enthielt die größte Menge des nicht umgesetzten Ausgangsproduktes. Die wäßrige Phase wurde mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde mit Benzol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dünn-schichtchromatographisch nur alkyliertes Produkt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein rot-braunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 1,556 g (43,4 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,47.

28,7 mg Substanz:	1,584 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ (359,3)	Ber.: Äquivalentgewicht : 179,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 181,2

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1.5-disulfonsäure besaß eine korallenrote Farbe.

4) Basisch alkylierte 4-Amino-chinoline

4-(4'-Diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIV)

a) Aus 4-Chlor-5, 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVII):

Eine Mischung aus 4,75 g (20 mMol) XVII und 7 g (44 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan wurde im offenen Reagensglas im vor-
geheizten Ölbad auf 175⁰ Innentemperatur erhitzt und 15 Min. bei die-
ser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl
in 100 ml 2n Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Chloroform
extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umge-
setztes Ausgangsprodukt. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge
alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die
Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und
das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein
braunes Öl, wurde in Benzol aufgenommen und die Lösung über eine
Säule von Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert.
Die Säule wurde mit Benzol, dann mit Chloroform und anschließend mit
Methanol erschöpfend eluiert. Die Fraktionen, die dünnschichtchromato-
graphisch nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotations-
verdampfer eingedampft. Die anderen Fraktionen wurden erneut chro-
matographiert. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das über Phos-
phorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Dabei erstarrte es zu einer gla-
sigen, spröden Masse. Die Ausbeute betrug 2,6 g (36,2 % d. Th.).

30,2 mg Substanz:	1,655 ml n/10 HClO ₄
C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂ (359,51)	Ber.: Äquivalentgewicht : 179,8
	Gef.: Äquivalentgewicht : 182,5

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfon-
säure bildete farblose Kristalle.

b) Aus 4,5,8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII):

Eine Mischung aus 4,75 g (20 mMol) XXIII, 7 g (44 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan und 2,35 g (25 mMol) Phenol wurde im offenen Reagensglas im Ölbad unter Rühren auf 140° Innentemperatur erhitzt und 1 Stde. bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Temperatur auf 175° gesteigert und 3 Stdn. bei dieser Temperatur gerührt. Es entstand ein dunkles Öl, das in 2 n Essigsäure gelöst wurde. Das Dünnschichtchromatogramm dieser Lösung mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte neben einem kleinen, im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,35 für das erwartete Endprodukt, identisch mit dem von XXXIV, welches nach a) hergestellt worden war, hauptsächlich einen im UV-Licht blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,64, identisch mit dem von XXIII.

6-Nitro-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXV)

Eine Mischung aus 2,82 g (10 mMol) 4-Chlor-6-nitro-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XVIII) und 3,5 g (22 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad auf 130° Innentemperatur erhitzt und 8 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml 2 n Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umgesetztes Ausgangsprodukt sowie Nebenprodukte. Die wäßrige Phase wurde mit 2 n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein rotbraunes Öl, wurde in einem Gemisch aus Ben-

zol + Aceton = 1 + 1 aufgenommen und über eine Säule Kieselgel, 20 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein braunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 606 mg (15 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht ein blauer Fleck mit R_F 0,37.

32,7 mg Substanz:	1,58 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ (404,51)	Ber.: Äquivalentgewicht : 202,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 207

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-Disulfonsäure war rotbraun gefärbt. Es war stark hygroskopisch.

6-Amino-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVI)

a) Aus 6-Nitro-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXV): 200 mg Kuhn-Katalysator wurden in 20 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 445 mg (1,1 mMol) XXXV wurden in 40 ml Methanol gelöst, die Lösung der Katalysatorsuspension zugesetzt und bei 20° unter Normaldruck hydriert. Innerhalb von 15 Min. wurden 75 ml Wasserstoff aufgenommen und innerhalb weiterer 15 Min. noch 5 ml (3,3 mMol bei 20°). Dann erfolgte praktisch keine Wasserstoffaufnahme mehr. Sofort nach der katalytischen Hydrierung wurde das Salz der Naphthalin-1,5-disulfonsäure bereitet, indem eine wäßrige Lösung der Säure zur Base im Molverhältnis 1/1 so zum

Reaktionsprodukt gegeben wurde, daß eine Berührung desselben mit Luftsauerstoff nicht eintreten konnte. Die Lösung wurde mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst, erneut mit Kohle aufgekocht, filtriert und das Filtrat wieder eingedampft. Es entstand ein braunes, kristallines Pulver, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,40.

b) Aus 4-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-
chinolin (XIX): 2,52 g (10 mMol) XIX und 3,5 g
(22 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan wurden unter Stickstoff-atmosphäre im Reagensglas im vorgeheizten Ölbad auf 200° erhitzt und 8 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen bildete sich ein rotbraunes Öl, das im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, unmittelbar nach der Reaktion neben einem im UV-Licht gelbgrün fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,40, identisch mit dem von XXXVI, das nach a) hergestellt war, nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein noch einen weiteren im UV-Licht dunklen Fleck mit R_F 0,30, identisch mit dem von XIX, zeigte. Daneben waren noch einige kleinere Flecken zu sehen. Bei der Aufarbeitung durch saure und alkalische Extraktion färbten sich jedoch die organischen Phasen über grün bis tiefschwarz. Eine säulenchromatographische Auftrennung war nicht möglich. Das Endprodukt war so luftempfindlich, daß die Isolierung der Base nicht möglich war.

3-(4'-Chlor-2'. 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester

37,5 g (0,2 Mol) 4-Chlor-2.5-dimethoxy-anilin (VI) und 26 g (0,2 Mol) Acetessigester wurden in 370 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, die Lösung mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider gekocht, bis die theoretische Menge Wasser nach etwa 5 Stdn. abgeschieden war. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert. Dabei wurden schwach rosa gefärbte Kristallnadeln in einer Ausbeute von 37 g (62 % d. Th.) vom Schmp. 79-81° erhalten.

16 mg Substanz:	0,53 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4$ (299,75)	Ber.: Äquivalentgewicht : 299,8
	Gef.: Äquivalentgewicht : 301,9

6-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIa)

29,9 g (0,1 Mol) 3-(4'-Chlor-2'. 5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester wurden im Erlenmeyerkolben mit 60 g Polyphosphorsäure versetzt, welche aus 30 g Phosphorpentoxid und 30 g 85 prozent. Phosphorsäure frisch bereitet worden war, und das Gemisch blieb unter gelegentlichem Umschwenken 3 Stdn. bei 110° im Trockenschrank. Das Reaktionsgemisch wurde heiß mit 50 ml Wasser versetzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus 125 ml konz. Ammoniaklösung und 250 g Eis gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und aus Wasser kristallisiert. Dabei wurde der Niederschlag in 1 l Wasser aufgekocht und heiß abgesaugt. Im Filtrat fiel das Endprodukt sofort aus. Der Rückstand wurde erneut mit 1 l Wasser behandelt. Dies wurde so oft wiederholt, bis sich im

Filtrat kein Niederschlag mehr bildete. Die ausgefallenen Niederschläge wurden abgesaugt und getrocknet. Es wurde ein fast farbloses, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 19 g (75 % d. Th.) vom Schmp. 239-241° erhalten.

10,6 mg Substanz:	0,416 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (253,69)	Ber.: Äquivalentgewicht : 253,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 254,8

4,6-Dichlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIa)

25,3 g (0,1 Mol) 6-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIa) wurden in einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter mit 4 ml Wasser gut durchfeuchtet. Zu dieser Mischung wurden langsam 50 ml (0,57 Mol) Phosphoroxychlorid getropft. Unter starker Erwärmung bildete sich eine tiefrote Lösung, die eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht wurde. Nach dem Erkalten wurden sehr langsam ca. 75 ml Wasser zugetropft. Nach völligem Abkühlen wurde die rotbraune Lösung unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 250 ml konz. Ammoniaklösung, 0,5 kg Eis und 1,5 l Wasser gegossen. Es bildete sich ein grüner, flockiger Niederschlag, der nach einigen Stdn. abgesaugt wurde. Der Niederschlag wurde in 1,5 l heißem Wasser 1 Stde. lang gerührt, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 80° getrocknet. Es wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol + Wasser = 1 + 1 umgelöst. Es wurden 16,6 g (61 % d. Th.) farblose, filzige Kristallnadeln vom Schmp. 137-139° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Thiäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,72.

23,1 mg Substanz: 0,845 ml n/10 HClO_4
 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (272,13) Ber.: Äquivalentgewicht : 272,1
 Gef.: Äquivalentgewicht : 273,4

6-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-
 2-methyl-chinolin (XXXIXa)

Eine Mischung aus 2,72 g (10 mMol) 4,6-Dichlor-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIa) und 3,5 g (22 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad auf 175° Innentemperatur erhitzt und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml 2n Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umgesetztes Ausgangsprodukt sowie Nebenprodukte. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in einem Gemisch aus Benzol + Aceton = 1 + 1 aufgenommen und über eine Säule Kieselgel, 20 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Das Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein braunes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 1,109 g (37,8 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,47.

10,53 mg Substanz: 0,514 ml n/10 HClO_4
 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (393,96) Ber.: Äquivalentgewicht : 197,0
 Gef.: Äquivalentgewicht : 204,9

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1,5-disulfonsäure bildete ein beigefarbenes, kristallines Pulver.

Katalytische Hydrierung von 6-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIXa):

500 mg Kuhn-Katalysator wurden in 50 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 500 mg XXXIXa wurden in 50 ml Methanol gelöst und die Lösung der Katalysatorsuspension zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wurde nicht gemessen. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat sofort mit wenig Kohle aufgeköcht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Im Dünnschichtchromatogramm der methanolischen Lösung mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, erhielt man einen im UV-Licht hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,34, identisch mit dem von XXXIV.

3-(3'-Chlor-2',5'-dimethoxy)-anilino-crotonsäure-äthylester

2,24 g (10 mMol) 3-Chlor-2,5-dimethoxy-anilin-hydrochlorid (X) wurden in 50 ml Wasser gelöst, die Lösung mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und zweimal mit je 25 ml Tetrachlorkohlentstoff extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1,95 g (15 mMol) Acetessigester und 1 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und die Lösung am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider über Nacht gekocht. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgedampft. Dabei bildete sich ein honigfarbenes Öl, welches stets gleich roh weiterverarbeitet wurde.

7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIb)

10,8 g (50 mMol) 3-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) wurden in 250 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. 9,5 ml (0,15 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung wurden zur Suspension langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft.

Der Rückstand, ein braunes Öl, wurde in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst, die Lösung mit 9,8 g (75 mMol) Acetessigester und 2 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider über Nacht gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft.

Der Rückstand, ein honigfarbenes Öl, wurde mit 30 g Polyphosphorsäure versetzt, welche aus 15 g Phosphorpentoxid und 15 g 85 prozent. Phosphorsäure frisch bereitet worden war, und das Gemisch blieb unter gelegentlichem Umschwenken 3 Stdn. bei 110° im Trockenschrank. Das Reaktionsgemisch wurde heiß mit 25 ml Wasser versetzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus 63 ml konz. Ammoniaklösung und 125 g Eis gegossen. Es bildete sich ein beigefarbener Niederschlag, der abgenutscht und aus Methanol kristallisiert wurde. Es wurden farblose Kristalle vom Schmp. 230-232° in einer Ausbeute von 6,6 g (52,2 % d. Th. bezogen auf IX) erhalten.

17 mg Substanz:	0,674 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (253,69)	Ber.: Äquivalentgewicht : 253,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 252,2

4.7-Dichlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIb)

5 g (20 mMol) 7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIb) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter mit 0,8 ml Wasser gut durchfeuchtet. Zu dieser Mischung wurden langsam 10 ml (0,114 Mol) Phosphoroxychlorid getropft. Unter starker Erwärmung bildete sich eine tiefrote Lösung, die eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht wurde. Nach dem Erkalten wurden sehr langsam ca. 15 ml Wasser zugetropft. Nach völligem Abkühlen wurde die rotbraune Lösung unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 50 ml konz. Ammoniaklösung, 100 g Eis und 300 ml Wasser gegossen. Es bildete sich ein rosafarbener Niederschlag, der nach einigen Stdn. abgesaugt wurde. Der Niederschlag wurde in 300 ml heißem Wasser 1 Stde. gerührt, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 80° getrocknet. Es wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol + Wasser = 1 + 1 umgelöst. Es wurden 3,8 g (71 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 123-125° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,88.

35,24 mg Substanz:	1,285 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (272,13)	Ber.: Äquivalentgewicht : 272,1
	Gef.: Äquivalentgewicht : 274,2

7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5.8-dimethoxy-
2-methyl-chinolin (XXXIX b)

Eine Mischung aus 1,36 g (5 mMol) 4.7-Dichlor-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXVIIIb) und 1,75 g (11 mMol) 4-Amino-1-diäthylamino-pentan wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad auf 180° Innentemperatur erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml 2n Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umgesetztes Ausgangsprodukt sowie Nebenprodukte. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein dunkles Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm Ø, chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Benzol eluiert. Die Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein olivfarbenes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 435 mg (22 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,71.

14,85 mg Substanz:

0,735 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (393,96) Ber.: Äquivalentgewicht : 197,0

Gef.: Äquivalentgewicht : 202,1

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1.5-disulfonsäure bildete farblose Kristalle.

Katalytische Hydrierung von 7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XXXIXb)

100 mg Kuhn-Katalysator wurden in 20 ml Methanol suspendiert und in der Schüttelente bis zur Schwarzfärbung hydriert. 100 mg XXXIXb wurden in 50 ml Methanol gelöst und die Lösung der Katalysatorsuspension zugesetzt. Es wurde über Nacht bei Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme wurde nicht gemessen. Die Lösung wurde zur Entfernung des Katalysators durch eine 2 cm Schicht von Celite gesaugt und das Filtrat sofort mit Kohle aufgekocht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Das Dünnschichtchromatogramm dieser Lösung mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte im UV-Licht einen hellblau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,35, identisch mit dem von XXXIV.

2-(3'-Chlor-2',5'-dimethoxy)-anilino-äthylen-1,2-dicarbonsäure-diäthylester

2,17 g (10 mMol) 3-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) wurden in 50 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. 1,9 ml (30 mMol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung wurden zur Suspension langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst.

2,44 g (10 mMol) Kaliumsalz des Oxalessigesters wurden in 10 ml Wasser suspendiert, die Suspension mit 2 ml konz. Salzsäure versetzt und zweimal mit je 10 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Die Tetrachlorkohlenstofflösungen wurden vereinigt, mit 1 Tropfen konz.

Salzsäure versetzt und am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider über Nacht gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei bildete sich ein braunes Öl, das stets gleich roh weiterverarbeitet wurde.

7-Chlor-4-hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinolincarbonsäure-(2)-äthylester (XL)

21,7 g (0,1 Mol) 3-Chlor-2,5-dimethoxy-nitrobenzol (IX) wurden in 500 ml Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze Raney-Nickel versetzt. 19 ml (0,3 Mol) 80 prozent. Hydrazinhydratlösung wurden zur Suspension langsam zugetropft. Nach Abklingen der Reaktion wurde die Mischung im Wasserbad eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst.

24,4 g (0,1 Mol) Kaliumsalz des Oxalessigesters wurden in 100 ml Wasser suspendiert, die Suspension mit 20 ml konz. Salzsäure versetzt und zweimal mit je 100 ml Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Die Tetrachlorkohlenstofflösungen wurden vereinigt, mit 5 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und am Rückfluß mit zwischen Kühler und Kolben geschaltetem Wasserabscheider über Nacht gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft.

Der Rückstand wurde in 100 g Diphyl gelöst, die Lösung im vorgeheizten Ölbad rasch auf 245° Innentemperatur erhitzt und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen bildete sich bereits ein Niederschlag. Es wurde mit Petroläther auf das doppelte Volumen verdünnt und zur vollständigen Kristallisation über Nacht in den Kühl-

schränk gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und bei 80° getrocknet. Es wurde ein schwach rosa gefärbtes, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 17 g (54,7 % d. Th. bezogen auf IX) vom Schmp. 141-142° erhalten.

11,45 mg Substanz:	0,370 ml n/10 HClO ₄
C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₅ (311,72)	Ber.: Äquivalentgewicht : 311,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 309,5

7-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolincarbonsäure-(2) (XLI)

15,6 g (50 mMol) 7-Chlor-4-hydroxy-5,8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2)-äthylester (XL) wurden mit 15 ml 35 prozent. Natronlauge und 110 ml Wasser 2 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit 2 n Salzsäure bis pH 3-4 versetzt. Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag, der abgenutscht, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid und Rotuli von Kaliumhydroxid getrocknet wurde. Es wurde ein farbloses Pulver in einer Ausbeute von 13,5 g (95,2 % d. Th.) vom Schmp. 212-215° erhalten.

12,46 mg Substanz:	0,44 ml n/10 HClO ₄
C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₅ (283,67)	Ber.: Äquivalentgewicht : 283,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 283,2

7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (XLII)

11,3 g (40 mMol) 7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (XLI) wurden in 100 g Diphyl suspendiert, die Suspension im vorgeheizten Ölbad auf 250° Innentemperatur erhitzt und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Es trat Lösung und Kohlendioxid-entwicklung ein. Beim Abkühlen bildete sich bereits ein Niederschlag. Es wurde mit Petroläther auf das dreifache Volumen verdünnt und zur vollständigen Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und getrocknet. Es wurden 9 g Rohprodukt erhalten, das aus Alkohol kristallisiert wurde. Dabei wurden 6,5 g (68,1 % d. Th.) farblose Kristallnadelchen vom Schmp. 227-228° erhalten.

26,4 mg Substanz:	1,097 ml n/10 HClO ₄
C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₃ (239,66)	Ber.: Äquivalentgewicht : 239,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 240,7

4.7-Dichlor-5.8-dimethoxy-chinolin (XLIII)

4,8 g (20 mMol) 7-Chlor-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (XLII) wurden in einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter mit 0,8 ml Wasser gut durchfeuchtet. Zu dieser Mischung wurden langsam 10 ml (0,114 Mol) Phosphoroxychlorid getropft. Unter starker Erwärmung bildete sich eine tiefrote Lösung, die eine halbe Stde. am Rückfluß gekocht wurde. Nach dem Erkalten wurden sehr langsam ca. 15 ml Wasser zugetropft. Nach völligem Abkühlen wurde die rotbraune Lösung unter kräftigem Rühren in eine Mischung aus 50 ml konz. Ammoniaklösung, 100 g Eis und 300 ml Wasser gegossen. Es

bildete sich ein fast weißer Niederschlag, der nach einigen Stdn. abgesaugt wurde. Der Niederschlag wurde in 300 ml heißem Wasser 1 Stde. gerührt, abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und bei 80° getrocknet. Es wurden 5 g Rohprodukt erhalten, das aus Methanol kristallisiert wurde. Dabei wurden 3,5 g (67,7 % d. Th.) silbrig glänzende Nadeln vom Schmp. 114-115° erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte sich im UV-Licht nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,8.

31,35 mg Substanz:

1,21 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$ (258,1)

Ber.: Äquivalentgewicht : 258,1

Gef.: Äquivalentgewicht : 259,1

7-Chlor-4-(4'-diäthylamino-1'-methyl)-butylamino-5,8-dimethoxy-
chinolin (XLIV)

Eine Mischung aus 1,29 g (5 mMol) 4,7-Dichlor-5,8-dimethoxy-chinolin (XLIII) und 1,75 g (11 mMol) 4-Amino-1-diäthylaminopentan wurde im offenen Reagensglas im vorgeheizten Ölbad auf 165° Innentemperatur erhitzt und 15 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das gebildete Öl in 100 ml 2n Essigsäure gelöst und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase enthielt die größte Menge nicht umgesetztes Ausgangsprodukt sowie Nebenprodukte. Die wäßrige Phase wurde mit 2n Natronlauge alkalisch gemacht und dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand, ein dunkles Öl, wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule Aluminiumoxid "sauer", 30 cm, 2 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde

erschöpfend mit Benzol eluiert. Die Fraktionen, die dem Dünnschichtchromatogramm nach nur Endprodukt enthielten, wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Es wurde ein olivfarbenes Öl erhalten, das über Phosphorpentoxid i. V. getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 915 mg (48,2 % d. Th.). Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Diäthylamin = 10 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein hellblau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,39.

7,34 mg Substanz:	0,372 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (379,93)	Ber.: Äquivalentgewicht : 190,0
	Gef.: Äquivalentgewicht : 197,3

Das Salz aus 1 Mol Base und 1 Mol Naphthalin-1.5-disulfonsäure bildete farblose Kristalle.

5) 4.6-Diamino-chinoline

3-(4'-Acetamino)-anilino-crotonsäure-äthylester ⁶⁵⁾

50 g (0,33 Mol) 4-Acetamino-anilin und 43 g (0,33 Mol) Acetessigester wurden in 100 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 5 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Dabei wur-

den farblose, glasige Kristallblättchen in einer Ausbeute von 83 g (95,2 % d. Th.) vom Schmp. 182-183° erhalten (Ausb. Lit.: 94 %, Schmp. Lit.: 180-182° ⁶⁵⁾).

6-Acetamino-4-hydroxy-2-methyl-chinolin ⁶⁶⁾

26,2 g (0,1 Mol) 3-(4'-Acetamino)-anilino-crotonsäure-äthylester wurden im 250 ml Rundkolben in 100 g Diphyl gelöst, die Lösung im vorgeheizten Ölbad rasch auf 245° Innentemperatur erhitzt und 10 Min. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen bildete sich bereits ein kristalliner Niederschlag, der abgesaugt und mit Benzol gründlich gewaschen wurde. Nach dem Trocknen betrug die Ausbeute 18,5 g (85,7 % d. Th.). Die Substanz zeigte keinen klaren Schmp., sie sublimierte allmählich beim langsamen Erhitzen, wobei bei 250° nichts mehr vorhanden war (Ausb. Lit.: 85 %, Schmp. Lit.: über 300° ⁶⁶⁾).

6-Acetamino-4-methoxy-2-methyl-chinolin ^{65, 66)}

Eine Mischung aus 18,4 g (85 mMol) 6-Acetamino-4-hydroxy-2-methyl-chinolin, 12,4 g (97 mMol) Dimethylsulfat und 70 ml Toluol wurde im Ölbad unter Rühren auf 120° erhitzt und so lange am Rückfluß gekocht, bis sich am Boden ein einheitliches, schwarzbraunes Öl abgeschieden hatte. Das überstehende Toluol wurde abgegossen. Der Rückstand wurde mit 74 ml 35 prozent. Natronlauge und 250 ml Wasser versetzt und auf 100° erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde der Ansatz so lange gerührt, bis sich nach ca. 15 Min. ein einheitlicher, rotvioletter Niederschlag gebildet hatte. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt. Der Nieder-

schlag wurde abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde ein rotviolett Pulver in einer Ausbeute von 16 g (81,7 % d. Th.) vom Schmp. $223-225^{\circ}$ erhalten (Ausb. Lit.: 83 %, Schmp. Lit.: $217-219^{\circ}$ ⁶⁵⁾, bzw. $231-232^{\circ}$ ⁶⁶⁾).

4-Amino-6-acetamino-2-methyl-chinolin ⁶⁵⁾

Eine Mischung aus 10 g (43,5 mMol) 6-Acetamino-4-methoxy-2-methyl-chinolin, 2,4 g (45 mMol) Ammoniumchlorid und 250 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Alkohol wurde in einer 750 ml Gußstahlbombe im Trockenschrank 24 Stdn. bei 110° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt abfiltriert. Die dunkle Lösung wurde mit Kohle aufgeköcht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Alkohol nachgewaschen. Die klare, gelbe Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit 2n Natronlauge die Base gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Wasser kristallisiert. Es wurden 8 g (85,5 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. $283-285^{\circ}$ (unter Zersetzung) erhalten (Schmp. Lit.: $284-287^{\circ}$ unter Zersetzung ⁶⁵⁾).

4,6-Diamino-2-methyl-chinolin ⁶⁵⁾

Eine Mischung aus 10 g (43,5 mMol) 6-Acetamino-4-methoxy-2-methyl-chinolin, 2,4 g (45 mMol) Ammoniumchlorid und 250 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Alkohol wurde in einer 750 ml Gußstahlbombe im Trockenschrank 24 Stdn. bei 110° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt abfiltriert. Die dunkle Lösung wurde mit Kohle aufgeköcht, heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Alkohol nachgewaschen. Die klare, gelbe Lösung wurde am Rotationsverdampfer

eingedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 30 ml konz. Salzsäure und 15 ml Wasser 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen bildete sich ein Niederschlag. Es wurde mit 30 ml Wasser verdünnt, die Mischung aufgekocht und unter Zusatz von wenig Kohle heiß filtriert. Mit 35 prozent. Natronlauge wurde im noch warmen Filtrat die Base gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Wasser kristallisiert. Dabei wurden 5 g (66,5 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 194-195° erhalten (Ausb. Lit.: 79 %, Schmp. Lit.: 194°⁶⁵).

4.4'-Diamino-2,2'-dimethyl-6,6'-dichinolyl-harnstoff ²⁷⁾

3,5 g (20 mMol) 4.6-Diamino-2-methyl-chinolin wurden in 70 ml Wasser suspendiert, die Suspension im Wasserbad auf 80° erhitzt und mit 2,5 g Natriumacetat versetzt. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren Phosgen in mäßigem Strom so lange eingeleitet, bis kein Phosgen mehr aufgenommen wurde. Es wurde mit Salzsäure angesäuert und mit gesättigter Natriumchloridlösung das Salz gefällt. Nach längerem Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt, in Wasser unter Erwärmen gelöst und mit 2n Natronlauge die Base gefällt. Nach völligem Erkalten wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute betrug 2,6 g (69 % d. Th.). Es wurde in heißem Butanol gelöst, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Dabei wurde ein farbloser Rückstand vom Schmp. 235-240° (unter Zersetzung) erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Methanol + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,16, identisch mit dem von der Surfenbase, die aus käuflichem Surfen ²⁷⁾ freigesetzt worden war. Ein Gemisch der obigen Substanz mit dem Schmp. 235-240° (unter Zersetzung) und der Surfenbase vom Schmp. 237-240° (unter Zersetzung) schmolz bei 234-238° (unter Zersetzung).

4-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLV)

Eine Mischung aus 10 g (43 mMol) 4.5.8-Trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXIII), 2,4 g (45 mMol) Ammoniumchlorid und 250 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Alkohol wurde in einer 750 ml Gußstahl-bombe im Trockenschrank 24 Stdn. bei 110° gehalten. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde in Methanol mit Kohle aufgekocht, die Mischung heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde stark eingeeengt. Dabei bildete sich ein Niederschlag, der abgesaugt, mit Benzol gewaschen und getrocknet wurde. Der Niederschlag wurde in Wasser gelöst. Mit 2n Natronlauge wurde die Base gefällt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Es wurde ein farbloses, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 8,8 g (94 % d. Th.) vom Schmp. 184-185° erhalten.

12,82 mg Substanz:	0,588 ml n/10 HClO ₄
C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (218,26)	Ber.: Äquivalentgewicht : 218,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 218,0

4-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVI)

2,18 g (10 mMol) 4-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLV) wurden mit 10 ml Essigsäureanhydrid und 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Erst nach dem Stehen über Nacht hatte sich ein geringer Niederschlag gebildet. Er wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus einem Gemisch aus Aceton + Wasser = 9 + 1 kristallisiert. Es wurde ein fast farbloses

Pulver in einer Ausbeute von 1 g (38,5 % d. Th.) vom Schmp. 182-183° erhalten.

19,17 mg Substanz:	0,722 ml n/10 HClO ₄
C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ (260,29)	Ber.: Äquivalentgewicht : 260,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 265,5

4-Amino-6-acetamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVII)

Eine Mischung aus 3 g (10,4 mMol) 6-Acetamino-4.5.8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXVI), 0,8 g (15 mMol) Ammoniumchlorid und 250 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Alkohol wurde in einer 750 ml Gußstahlbombe 24 Stdn. im Trockenschrank bei 110° gehalten. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde in Methanol mit Kohle aufgeköcht, die Mischung heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Methanol nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Mit 2 n Natronlauge wurde die Base gefällt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Es wurden gelbbraune Kristalle in einer Ausbeute von 2,3 g (81 % d. Th.) vom Schmp. 213-216° (unter Dunkelfärbung) erhalten.

12,86 mg Substanz:	0,456 ml n/10 HClO ₄
C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ (275,31)	Ber.: Äquivalentgewicht : 275,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 282,0

4. 6-Diamino-5. 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII)

Eine Mischung aus 10 g (40,4 mMol) 6-Amino-4. 5. 8-trimethoxy-2-methyl-chinolin (XXV), 2,4 g (45 mMol) Ammoniumchlorid und 250 ml mit Ammoniakgas gesättigtem Alkohol wurde in einer 750 ml Gußstahlbombe 24 Stdn. im Trockenschrank bei 110° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Inhalt abfiltriert. Die dunkle Lösung wurde mit Kohle aufgeköcht, die Mischung heiß filtriert und der Rückstand mit heißem Alkohol nachgewaschen. Es wurde eine klare, gelbe Lösung erhalten, die am Rotationsverdampfer eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst. Mit 2n Natronlauge wurde die Base gefällt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Es wurde ein braunes, kristallines Pulver erhalten, das sich beim Trocknen im Trockenschrank dunkel färbte. Es wurden 9 g (95,8 % d. Th.) vom Schmp. 176-178° (unter Schwarzfärbung) erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Methanol + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,71.

13,83 mg Substanz:	0,59 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (233,27)	Ber.: Äquivalentgewicht : 233,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 234,4

2,3 g (10 mMol) XLVIII wurden in 3 ml konz. Salzsäure und 12 ml Wasser gelöst und im Eisbad auf +5° abgekühlt. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad wurde zu dieser Lösung eine Lösung von 1 g (14,5 mMol) Natriumnitrit in 4 ml Wasser so langsam zugetropft, daß die Reaktionstemperatur +10° keinesfalls überschritt. Der Nitritüberschuß wurde mit Harnstoff zersetzt. Eine Probe dieser Diazoniumsalzlösung ließ sich sowohl mit β -Naphthol in Natronlauge als auch mit

2. 5-Dimethoxy-anilin in Salzsäure zu einem roten Farbstoff kuppeln. Die Zugabe dieser Diazoniumsalzlösung zu einer Lösung von XLVIII in Salzsäure erbrachte jedoch weder einen gefärbten Niederschlag noch überhaupt eine Verfärbung der Lösung.

4. 4'-Diamino-5. 8. 5'. 8'-tetramethoxy-2. 2'-dimethyl-6. 6'-dichinoly-l-harnstoff (IL)

9,3 g (40 mMol) 4. 6-Diamino-5. 8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII) wurden in 200 ml Wasser suspendiert, die Suspension im Wasserbad auf 80° erhitzt und mit 5 g Natriumacetat versetzt. Bei dieser Temperatur wurde unter Rühren Phosgen in mäßigem Strom so lange eingeleitet, bis kein Phosgen mehr aufgenommen wurde. Es wurde mit Salzsäure angesäuert und mit gesättigter Natriumchloridlösung das Salz gefällt. Nach längerem Stehen wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Es wurde ein braunes Pulver in einer Ausbeute von 4,7 g (41,7 % d. Th.) erhalten, das aus Methanol kristallisiert wurde. Dabei wurde ein beigefarbenes Pulver erhalten. Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Methanol + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich nach dem Besprühen mit Na-Fluorescein im UV-Licht ein dunkler Fleck mit R_F 0,61.

11,4 mg Substanz:

0,404 ml n/10 AgNO_3

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5$ (565,46)

Ber.: Äquivalentgewicht : 282,7

Gef.: Äquivalentgewicht : 282,2

Das Salz wurde unter Erwärmen in Wasser gelöst und mit 2 n Natronlauge die Base gefällt. Nach längerem Stehen wurde der gebildete Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wurde

ein braunes Pulver vom Schmp. 202-203^o (unter Zersetzung) erhalten.

11,4 mg Substanz:	0,458 ml n/10 HClO ₄
C ₂₅ H ₂₈ N ₆ O ₅ (492, 54)	Ber.: Äquivalentgewicht : 246,3
	Gef.: Äquivalentgewicht : 248,9

1,81 mg Substanz:	3,841 mg CO ₂ ,	0,933 mg H ₂ O
	Ber.: C = 60,97 %	H = 5,73 %
	Gef.: C = 57,91 %	H = 5,77 %

4-Amino-6-(2'-amino-6'-methyl-pyrimidinyl-4')-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolinium-chlorid-N'-methochlorid (L)

1,16 g (5 mMol) 4.6-Diamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII) wurden mit 1,43 g (5 mMol) 4-Chlor-2-amino-6-methyl-N-methyl-pyrimidiniumjodid in 30 ml Dimethylformamid eine halbe Stde. bei 100^o gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der gebildete Niederschlag abgenutscht, in heißem Alkohol gelöst, die Lösung mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Nach dem Stehen über Nacht wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Alkohol gewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Es wurde ein lindgrünes, kristallines, bis 350^o nicht schmelzendes Pulver in einer Ausbeute von 0,71 g (34,6 % d. Th.) erhalten.

8,5 mg Substanz:	0,39 ml n/10 HClO ₄
C ₁₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O ₂ (427, 34)	Ber.: Äquivalentgewicht : 213,7
	Gef.: Äquivalentgewicht : 217,9

14,3 mg Substanz: 0,652 ml n/10 AgNO_3
 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (427,34) Ber.: Äquivalentgewicht : 213,7
 Gef.: Äquivalentgewicht : 219,3

6-Chlor-4-amino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LI)

1,24 g (18 mMol) Natriumnitrit wurden in 12,5 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad wurde eine Lösung von 2,33 g (10 mMol) 4,6-Diamino-5,8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XLVIII) in 30 ml Eisessig so langsam zugetropft, daß die Temperatur $+10^\circ$ keinesfalls überstieg. Nach beendeter Zugabe wurde noch 15 Min. weitergerührt, das Eisbad entfernt und der Nitritüberschuß mit Harnstoff zersetzt.

Diese Diazoniumsalzlösung wurde unter Rühren mit einem Glasstab langsam zu einer Lösung von 2,48 g (25 mMol) Kupfer I-chlorid in 25 ml konz. Salzsäure gegeben und zur vollständigen Stickstoffentwicklung eine halbe Stde. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefgrüne Lösung wurde mit 2n Ammoniaklösung bis pH 7-8 versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, die Lösung über eine Säule Aluminiumoxid, 5 cm, 1 cm ϕ , gegeben und die Säule mit Benzol erschöpfend eluiert. Das Lösungsmittel wurde i. V. abgedampft und der Rückstand aus einem Gemisch aus Methanol + Wasser = 1 + 9 kristallisiert. Es wurden farblose, filzige Kristalle in einer Ausbeute von 1 g (40 % d. Th.) vom Schmp. $147-149^\circ$ erhalten.

16 mg Substanz: 0,636 ml n/10 HClO_4
 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (252,7) Ber.: Äquivalentgewicht : 252,7
 Gef.: Äquivalentgewicht : 251,6

6) Chinaldyl-stilben-Verbindungen

6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LII)

Zu einer Lösung von 10,9 g (50 mMol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (XIIIa) in 200 ml Dioxan wurde unter starkem Rühren bei Zimmertemperatur eine Lösung von 9,25 g (50 mMol) 4-Nitro-benzoylchlorid in 200 ml Dioxan zugetropft. Es bildete sich sofort ein gelber Niederschlag, der nach längerem Stehen abgenutscht wurde. Der Niederschlag wurde in Wasser unter Zusatz einiger Tropfen 2n Salzsäure durch Erwärmen gelöst, die Lösung filtriert und mit 2n Natronlauge die Base gefällt. Es entstand ein gelber Niederschlag, der nach völligem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wurde. Es wurden 11 g (60 % d. Th.) an Rohprodukt erhalten, das aus Alkohol kristallisiert wurde. Dabei entstanden gelbe Nadeln in einer Ausbeute von 9,4 g (51,3 % d. Th.) vom Schmp. 236-238⁰ (unter Dunkel-färbung).

8,1 mg Substanz:

0,221 ml n/10 HClO₄

C₁₉H₁₇N₃O₅ (367,36)

Ber.: Äquivalentgewicht : 367,4

Gef.: Äquivalentgewicht : 366,5

Beim mehrtägigem Kochen von LII konnte weder mit Methyljodid noch mit Dimethylsulfat weder in Alkohol noch in Nitromethan oder Nitrobenzol eine quartäre Verbindung gefaßt werden.

6-(4'-Amino)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LIII)

11 g (30 mMol) 6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LII) wurden in 110 ml Eisessig gelöst, die Lösung mit 2,5 ml Wasser versetzt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden unter Rühren 12 g (0,215 Mol) Ferrum reductum in kleinen Portionen zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine halbe Stde. weitergerührt. Dann wurde die Mischung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, mit Natronlauge bis pH 5-6 versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i. V. abgedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol kristallisiert. Es wurde ein farbloses, kristallines Pulver in einer Ausbeute von 7,6 g (75,2 % d. Th.) vom Schmp. 243-246° (unter Dunkelfärbung) erhalten.

6,6 mg Substanz:

0,195 ml n/10 HClO_4

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ (337,38)

Ber.: Äquivalentgewicht : 337,4

Gef.: Äquivalentgewicht : 338,5

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, zeigte sich im UV-Licht ein schwach blau fluoreszierender Fleck mit R_F 0,58, der sich beim Besprühen mit einer Lösung von 4-Dimethylamino-benzaldehyd gelb färbte.

Eine Probe von LIII wurde in 2n Salzsäure gelöst. Zu dieser Lösung wurde unter Kühlen im Eisbad eine wäßrige Lösung von Natriumnitrit langsam zugetropft. Die entstandene Diazoniumsalzlösung lieferte beim Zutropfen zu einer Lösung von β -Naphthol in Natronlauge einen kirschroten Niederschlag.

6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-chinaldyl-4''-acetamino-
stilben (LIV)

Eine Mischung aus 3,67 g (10 mMol) 6-(4'-Nitro)-benzoyl-amino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LII), 2 g (12,3 mMol) 4-Acetamino-benzaldehyd und 200 mg Zinkchlorid wurden im offenen Reagenzglas im vorgeheizten Ölbad 5 Min. lang auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in heißem Aceton gelöst und die heiße Lösung vom verkohlten Anteil abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde mit heißem Benzol extrahiert und vom ungelösten Anteil abfiltriert. Die Benzollösung enthielt fast nur nicht umgesetzten 4-Acetamino-benzaldehyd. Der Rückstand wurde mit heißem Alkohol extrahiert und der Extrakt filtriert. Die alkoholische Lösung enthielt in der Hauptsache 6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-2-methyl-chinolin (LII) neben wenig Endprodukt. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2 cm Ø, chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Aceton eluiert. Das klare, gelbe Eluat wurde stark eingengt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Es bildeten sich orange gefärbte, glitzernde Kristalle in einer Ausbeute von 1,25 g (24,4 % d. Th.) vom Schmp. 297-301° (unter Zersetzung).

5,7 mg Substanz:

0,111 ml n/10 HClO₄

C₂₈H₂₄N₄O₆ (512,52)

Ber.: Äquivalentgewicht : 512,5

Gef.: Äquivalentgewicht : 513,5

6-(4'-Amino)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-chinaldyl-4''-acetamino-stilben (LV)

1,025 g (2 mMol) 6-(4'-Nitro)-benzoylamino-5.8-dimethoxy-chinaldyl-4''-acetamino-stilben (LIV) wurden in 40 ml Eisessig gelöst, die Lösung mit 2 ml Wasser versetzt und im siedenden Wasserbad erhitzt. Bei dieser Temperatur wurden 0,8 g (14,5 mMol) Ferrum reductum in kleinen Portionen zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine halbe Stde. weiter erhitzt. Dann wurde die Mischung mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit 2 n Ammoniaklösung bis pH 5-6 versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde nach längerem Stehen abgenutscht und getrocknet. Er wurde in Aceton gelöst und über eine Säule Aluminiumoxid, 10 cm, 2,5 cm ϕ , chromatographiert. Die Säule wurde erschöpfend mit Aceton eluiert. Das klare, gelbgrüne Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei wurde ein braunes Pulver in einer Ausbeute von 0,63 g (65,3 % d. Th.) erhalten, das aus Methanol kristallisiert wurde. Nach dem Kristallisieren betrug der Schmp. 249-255° (unter Schwarzfärbung).

13,54 mg Substanz:	0,278 ml n/10 HClO_4
$\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (482,54)	Ber.: Äquivalentgewicht : 482,5
	Gef.: Äquivalentgewicht : 487,1

Im Dünnschichtchromatogramm mit dem Fließmittel, Benzol + Aceton + Triäthylamin = 20 + 20 + 1, war im UV-Licht ein gelbgrün fluoreszierender Fleck mit R_F 0,37 zu sehen, der sich beim Besprühen mit einer Lösung von 4-Dimethylamino-benzaldehyd gelb färbte.

Eine Probe von LV wurde in 2 n Salzsäure gelöst. Zu dieser Lösung wurde unter Kühlen im Eisbad eine wässrige Lösung von Natriumnitrit langsam zugetropft. Die entstandene Diazoniumsalzlösung lieferte beim Zutropfen zu einer Lösung von β -Naphthol in Natronlauge einen dunkelroten Niederschlag.

Literaturverzeichnis

- 1) R.J. Schnitzer, F. Hawking, Experimental
Chemotherapy, Vol. I, 487 (1963), Academic Press, New York.
- 2) A. Burger, Medicinal Chemistry, 814 (1960), Second edition,
Interscience Publishers Inc., New York.
- 3) WHO, technical report ser. 1967, 357.
- 4) P. Rabe, Liebigs Ann. Chem. 365, 358 (1909).
- 5) P. Guttmann, P. Ehrlich, Berl. kl. Wschr.
28, 953 (1891).
- 6) W. Schulemann, F. Schönhöfer, A. Winkler,
Dtsch. Reichs-Pat. 486 079 vom 12.9.1924, ref. C. 1930/I, 1006.
- 7) W. Roehl, Arch. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 30, 311 (1926).
- 8) R.C. Elderfield et al., J. Amer. chem. Soc.
77, 4819 (1955).
- 9) W. Kikuth, Dtsch. med. Wschr. 58, 530 (1932).
- 10) H. Mauss, in Medizin und Chemie 4, 60 (1942),
Vlg. Chemie G.m.b.H., Berlin.
- 11) H. Andersag, Chem. Ber. 81, 499 (1948).
- 12) F.L. Rose, J. chem. Soc. (London) 1951, 2770.
- 13) F.H.S. Curd, F.L. Rose,
J. chem. Soc. (London) 1946, 729.
- 14) G.H. Hitschings, G.E. Elion, J. Vander Werft,
A. Falco, J. biol. Chemistry 174, 465 (1948).

- 15) P.B. Russel, C.H. Hitschings,
J.Amer.chem.Soc. 73, 3763 (1951).
- 16) G. Covell, G.R. Coatney, J.W. Field, J. Singh,
Chemotherapy of malaria, WHO, monograph ser. 27, Geneva 1955.
- 17) W. Kikuth, Dtsch.med.Wschr. 61, 573 (1935).
- 18) J.H. Vincke, M. Lips, Ann.Soc.belge Med. trop.
28, 97 (1948).
- 19) W. Peters, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.
Vol. 61/3, 400 (1967).
- 20) L.J. Bruce - Chwatt, Trans. Roy. trop. Med. Hyg.
Vol. 61/3, 412 (1967).
- 21) F. Schönhöfer, Hoppe Seyler's Z.physiol.Chem. 274, 1 (1942).
- 22) W. Schulemann, F. Schönhöfer, Dtsch. Bundes-Pat.
1186861 vom 24.2.1961, ref. C.A. 58, 3405 f (1963).
- 23) F.Y. Wiselogle, A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945,
Vol. 1, 472 (1946), J.W. Edwards, Ann. Arbor., Michigan.
- 23a) Vol. 2, 1135, SN 6732.
- 23b) Vol. 2, 1136, SN 6733.
- 23c) Vol. 2, 1137, SN 10447.
- 23d) Vol. 2, 1147, SN 7135.
- 23e) Vol. 2, 1188, SN 10661.
- 23f) Vol. 2, 1213, SN 6735.
- 23g) Vol. 2, 1213, SN 11630.
- 23h) Vol. 2, 1135, SN 11525.
- 23i) Vol. 2, 1135, SN 11531.
- 23k) Vol. 2, 1133, SN 8233.

- 23l) Vol. 2, 1135, SN 11530.
- 23m) Vol. 2, 1135, SN 11528.
- 24) G. R. Coatsney, A Survey of Antimalarial Agents, 1 (1953),
United States Government Printing Office, Washington.
- 24a) Seite 53, NIH No. 1895.
- 24b) Seite 53, NIH No. 2045.
- 24c) Seite 53, NIH No. 1982.
- 24d) Seite 53, NIH No. 2040.
- 24e) Seite 53, NIH No. 2086.
- 24f) Seite 53, NIH No. 1983.
- 24g) Seite 53, NIH No. 2088.
- 25) E. Fink, O. Dann, Z. Tropenmed. Parasitol. 18, 466 (1967).
- 26) L. Schrimpl, Dissertation Erlangen.
- 27) H. Jensch, Angew. Chem. 50, 891 (1937).
- 28) R. Fußgänger, in Medizin und Chemie 4, 138 (1942),
Vlg. Chemie G.m.b.H., Berlin.
- 29) A.D. Ainley, F.H.S. Curd, W. Hepworth,
A.G. Murray, C.H. Vasey, J.chem.Soc. (London) 1953, 59.

F.H.S. Curd, D.G. Davey, Nature (London) 163, 89 (1949)

F.H.S. Curd, D.G. Davey, Brit. J. Pharmacol. Chemo-
therapy 5, 25 (1950).
- 30) H. Jensch, Liebigs Ann. Chem. 586, 73 (1950).
- 31) H. Sucker, Privatmitteilung.
- 32) Dr. H. Goeth, Biberach, Privatmitteilung.

- 33) C.H. Browning, C.H. Cohen, K.E. Cooper, S. Ellingworth, R. Gulbransen, Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B 113, 293 (1933).
- 34) J.M. Gulland, J. chem. Soc. (London) 1929, 2924, ref. C. 30/I, 1306.
- 35) R. Schröder, in Houben/Weyl, Methoden der org. Chem. 11/1, 435 (1957), 4. Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.
- 36) Klaus Weinand, Dtsch. Reichs-Pat. 602 904 vom 2.2.1933, ref. C. 34/II, 3849.
- 37) BASF, Dtsch. Reichs-Pat. 141 398 vom 4.7.1902, ref. C. 1903/I, 1163.
- 38) Ullmanns Encyclopädie der techn. Chem. 3, 662 (1929), 2. Aufl., Urban und Schwarzenberg Vlg., Berlin - Wien.
- 39) E. Pfeil, Angew. Chem. 65, 155 (1953).
- 40) General Aniline Works Inc., Amer. Pat. 1919580 vom 10.10.1930, ref. C. 34/I, 463.
- 41) V.H. Ungnade, T. Zilch, J. org. Chemistry 16, 64 (1951), ref. C.A. 45, 6600i (1951).
- 42) R. Nietzki, F. Rechberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1216 (1890).
- 43) A. Burger, G.T. Fitchett, J. Amer. chem. Soc. 75, 1359 (1953).
- 44) C.F.H. Allen, J.W. Gates jr., in Org. Synth. Vol. 25, 9, Wiley & Sons Inc., New York.
- 45) P.E. Verkade, P.H. Wittjens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 65, 361 (1946), ref. C.A. 40, 6436/2 (1946).

- 46) O. Doe b n e r, W. v. M i l l e r, Ber. dtsch. chem. Ges.
14, 2812 (1881).
- 47) Prof. F. S c h ö n h ö f e r † , Privatmitteilung.
- 48) Organicum, 418 (1964), 3. Aufl., VEB Deutscher Vlg., Berlin.
- 49) P. N i c k e l, Privatmitteilung.
- 50) H. C. B r o w n, B. C. S u b b a R a o, J. Amer. chem. Soc.
78, 2582 (1956).
- 51) M. C o n r a d, L. L i m p a c h, Ber. dtsch. chem. Ges.
20, 944 (1887).
- 52) R. S c h r ö d e r, in Houben/Weyl, Methoden der org. Chem.
11/1, 425 (1957), 4. Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.
- 53) C. E. K a s s l o w, R. D. S t a y n e r, J. Amer. chem. Soc.
70, 3350 (1948).
- 54) S. S. I s r a e l s t a m, A. K. M a l l a m s,
J. org. Chemistry 29, 3548 (1964).
- 55) Organicum, 270 (1964), 3. Aufl., VEB Deutscher Vlg., Berlin.
- 56) Organicum, 167 (1964), 3. Aufl., VEB Deutscher Vlg., Berlin.
- 57) O. M ü h l h ä u s e r, Liebigs Ann. Chem. 207, 253 (1880).
- 58) Org. Synth. Vol. 28, 68, Willey & Sons Inc., New York.
- 59) W. K l o p f e n s t e i n, Helv. chim. Acta 6, 952 (1923).
- 60) C. S. M a r v e l, R. L. M y e r s, J. H. S a u n d e r s,
J. Amer. chem. Soc. 70, 1697 (1948).
- 61) Den Farbenfabriken Bayer A. G., die uns das Präparat zur Ver-
fügung gestellt haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.
- 62) R. C. E l d e r f i e l d, J. org. Chemistry 23, 1378 (1958).

- 63) E. C a m p a i g n e, W.M. B u d d e, G.F. S c h a e f e r,
in Org. Synth. Vol. 31, 6, Willey & Sons Inc., New York.
 - 64) S. G a b r i e l, M. H e r z b e r g, Ber. dt sch. chem. Ges.
16, 2003 (1883).
 - 65) M.G. P r a t t, S. A r c h e r, J. Amer. chem. Soc.
70, 4065 (1948).
 - 66) R.U. S c h o c k, J. Amer. chem. Soc. 79, 1672 (1957).
-
-

Lebenslauf

Am 14. Januar 1936 wurde ich, Heinrich B a r n i c k e l, als Sohn des Gastwirts Georg Barnickel und seiner Ehefrau Maria, geb. Böhm, in Wilhelmsthal, Kreis Kronach, geboren. Hier besuchte ich die Volksschule von 1942 bis 1950. Im Herbst desselben Jahres wechselte ich über an das Deutsche Gymnasium in Bamberg, wo ich 1957 die Reifeprüfung ablegte. Meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich in der Ratsapotheke in Lichtenfels von 1957 bis 1959. Im September 1959 legte ich in Bayreuth die Pharmazeutische Vorprüfung ab und im Wintersemester 1959/60 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Im November 1963 legte ich in Erlangen die Pharmazeutische Staatsprüfung ab. Die sechs Monate meiner Kandidatenzeit verbrachte ich von Dezember 1963 bis Mai 1964 in der Marktapotheke in Lichtenfels. Seit 20. Mai 1964 arbeitete ich als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Prof. Dr. O. D a n n. Ab 1. April 1966 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut. Am 20. August 1965 heiratete ich Fräulein Traute H o f m a n n aus Ludwigshafen.

ooOoo

-b

Offsetdruck - Fotodruck

Josef Hogl

8520 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz.) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 852 Erlangen, Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990